



IPW

PATENT
0283-0192PUS1

IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: KUBO, Akira et al. Conf.: 2590
Appl. No.: 10/827,294 Group: 1625
Filed: April 20, 2004 Examiner: Morris, P.L.
For: 4-IMIDAZOLIN-2-ONE COMPOUNDS

L E T T E R

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

November 15, 2004

Sir:

Under the provisions of 35 U.S.C. § 119 and 37 C.F.R. § 1.55(a), the applicants hereby claim the right of priority based on the following application:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filed</u>
JAPAN	2003-116076	April 21, 2003

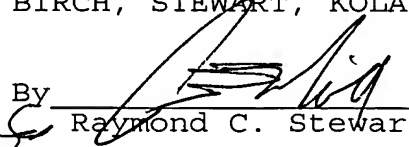
A certified copy of the above-noted application is attached hereto.

If necessary, the Commissioner is hereby authorized in this, concurrent, and future replies, to charge payment or credit any overpayment to Deposit Account No. 02-2448 for any additional fee required under 37 C.F.R. §§ 1.16 or 1.17; particularly, extension of time fees.

Respectfully submitted,

BIRCH, STEWART, KOLASCH & BIRCH, LLP

By

 #32868
Raymond C. Stewart, #21,066

RCS:bmp
0283-0192PUS1

P.O. Box 747
Falls Church, VA 22040-0747
(703) 205-8000

Attachment

BEST AVAILABLE COPY

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

Dind, Stewart, Kolasch & Birch, LLP
703/205-8000
Ref: 0283-0192 PUS1
US SN: 10/827,294
Filed: 04-20-2004
Inventors: Kubo, Akihiro et al.

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
る事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
in this Office.

出願年月日 2003年 4月21日
Date of Application:

願番号 特願2003-116076
Application Number:

[T. 10/C]: [J.P. 2003-116076]

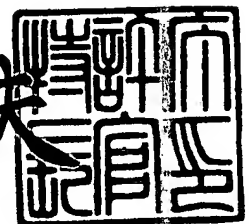
願人 田辺製薬株式会社
Applicant(s):

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

2004年 5月 7日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3038207

【書類名】 特許願
【整理番号】 A00-4876
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 31/44

A61K 31/505

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市都島区片町 2 丁目 1 番 3 0 号 1 0 0 1

【氏名】 久保 彰

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市赤大路町 4 1 番 1 号 ツインコート高槻 1 1
0 号

【氏名】 今城 律雄

【発明者】

【住所又は居所】 富山県富山市五福 2 5 5 6 - 4 - 2 - 4 0 2

【氏名】 櫻井 宏明

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区野中北 2 丁目 1 番 1 6 号

【氏名】 三好 英孝

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市川岸 2 丁目 3 番 8 - 4 2 2 号

【氏名】 小笠原 明人

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市東太田 1 丁目 1 番 2 1 5 号

【氏名】 平松 元

【特許出願人】

【識別番号】 000002956

【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100115473

【弁理士】

【氏名又は名称】 石津 義則

【電話番号】 06-6300-2722

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 016322

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0203318

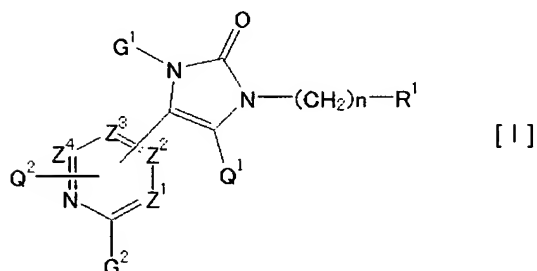
【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

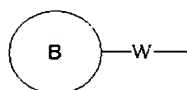
【発明の名称】 p38MAPキナーゼ阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 [I] :



〔式中、G¹ は、ハロゲン原子もしくはアルコキシで置換されたアルキル、または式：



(式中、環Bは、ベンゼン環、ナフタレン環、単環性もしくは二環性芳香族複素環またはシクロアルカンを表し、該ベンゼン環、該ナフタレン環、該単環性もしくは二環性芳香族複素環および該シクロアルカンは、ハロゲン原子、ニトロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイルおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されてもよい。Wは、単結合、または1もしくは2個のアルキルで置換されていてもよいC₁～C₄アルキレンを表す。)

で表される基を表す。

Q¹ および Q² は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子またはアルキルを表す。

n は、0、1、2、3 または 4 を表す。

R¹ は、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環式基を表す。

Z¹、Z²、Z³ および Z⁴ は、同一でも異なってもよく、それぞれ、CH

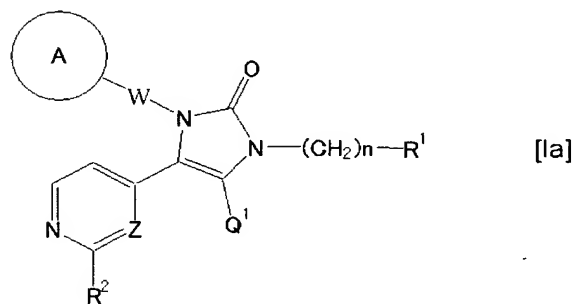
またはNを表し、ただし、Z¹、Z²、Z³およびZ⁴のうち3つ以上がNになることはない。

G²は、水素原子、-NR³R⁴、-OR⁵、-SR⁵、-COR⁶、-CHR⁷R⁸または複素環式基を表す。

R³～R⁸は、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、水酸基、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されていてもよいフェニル置換カルボニルまたは置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルを表す。]

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩からなる医薬。

【請求項2】 式 [I a] :



(式中、環Aは、ベンゼン環または単環性芳香族複素環を表し、該ベンゼン環および該単環性芳香族複素環は、ハロゲン原子、ニトロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイルおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されてもよい。

Q¹は、水素原子、ハロゲン原子またはアルキルを表す。

Wは、単結合、または1もしくは2個のアルキルで置換されていてもよいC₁～C₄アルキレンを表す。

nは、0、1、2、3または4を表す。

R¹は、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシク

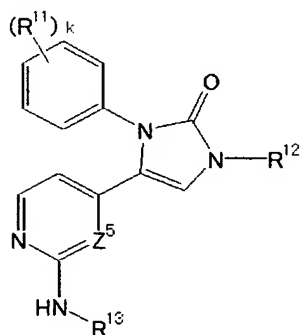
ロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環式基を表す。

Zは、CHまたはNを表す。

R²は、水素原子、-NR³R⁴、-OR⁵、-COR⁶または-CHR⁷R⁸を表す。

R³～R⁸は、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、水酸基、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されていてもよいフェニル置換カルボニルまたは置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルを表す。)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩からなる医薬。

【請求項3】 式[Ib]



(式中、R¹¹は、水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₄アルキルおよびC₁～C₄アルコキシより成る群から選ばれる基を表す。

kは1または2を表し、kが2のとき、2つのR¹¹は同一でも異なってもよい。

R¹²は、(1)水酸基、アルコキシ、シアノ、アルキル置換されていてもよいカルバモイルおよびアミノより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、

(2) C₃～C₄シクロアルキルメチル、

(3)カルバモイルメチル、

(4) シアノ、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよびハロゲン置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいベンジル、

(5) テトラヒドロピラニル、または

(6) アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニル、アルコキシカルボニルおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルアルキルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいピペリジルを表す。

Z^5 は CH または N を表す。

R^{13} は、(1) $C_1 \sim C_6$ アルキル (該 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、次の (i) ~ (xii) より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい) :

(i) 次の a) ~ e) より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル、

a) 水酸基、

b) $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいアミノ、

c) $C_1 \sim C_4$ アルカノイルアミノ、

d) 水酸基、アミノおよび $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、および

e) $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイル

(ii) 水酸基、および

(iii) $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイル、

(iv) アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいピペリジル、

(v) アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいピロリジニル、

(vi) 水酸基で置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、

(vii) アルキルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいイミダゾリニル、

(viii) アルキルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい

もよいイミダゾリジニル、

(i x) アルキルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいピペラジニル、

(x) アルキルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいヘキサヒドロピリミジニル、

(x i) アルキル置換されていてもよいピリジル、および

(x i i) フリル

(2) C₅～C₇シクロアルキル (該C₅～C₇シクロアルキルは、次の(i)～(i i i)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい)、

(i) 水酸基、

(i i) 水酸基、アミノおよびC₁～C₄アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、および

(i i i) C₁～C₄アルキル置換されていてもよいカルバモイル、または

(3) 複素環式基 (該複素環式基は、次の(i)～(v i)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい)、

(i) ハロゲン、アミノ、水酸基、フェニルおよびオキソから選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、

(i i) アルキル置換されていてもよいアミノスルホニル、

(i i i) ハロゲンで置換されていてもよいアルキルスルホニル、

(i v) アルキル置換されていてもよいカルバモイル、

(v) 水酸基、および

(v i) アルコキシカルボニルを表す。)

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩からなる医薬。

【請求項4】 p38MAPキナーゼ阻害剤である請求項1～3のいずれかに記載の医薬。

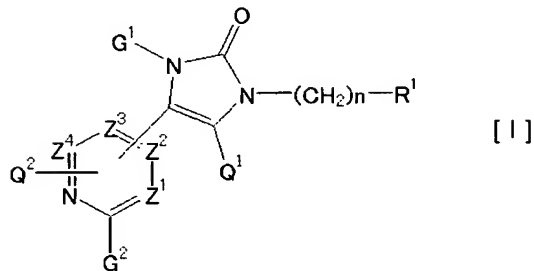
【請求項5】 p38MAPキナーゼが関与する疾患の予防または治療剤である請求項1～4のいずれかに記載の医薬。

【請求項6】 炎症性疾患の予防または治療剤である請求項1～4のいずれ

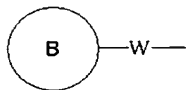
かに記載の医薬。

【請求項 7】 関節炎の予防または治療剤である請求項 1～4 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 8】 式 [I] :



〔式中、G¹ は、ハロゲン原子もしくはアルコキシで置換されたアルキル、または式：



(式中、環 B は、ベンゼン環、ナフタレン環、単環性もしくは二環性芳香族複素環またはシクロアルカンを表し、該ベンゼン環、該ナフタレン環、該単環性もしくは二環性芳香族複素環および該シクロアルカンは、ハロゲン原子、ニトロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイルおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されてもよい。W は、単結合、または 1 もしくは 2 個のアルキルで置換されていてもよい C₁～C₄ アルキレンを表す。)

で表される基を表す。

Q¹ および Q² は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子またはアルキルを表す。

n は、0、1、2、3 または 4 を表す。

R¹ は、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環式基を表す。

Z¹、Z²、Z³ および Z⁴ は、同一でも異なってもよく、それぞれ、CH

またはNを表し、ただし、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および Z^4 のうち3つ以上がNになることはない。

G^2 は、水素原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-COR^6$ 、 $-CHR^7R^8$ または複素環式基を表す。

$R^3 \sim R^8$ は、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、水酸基、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されていてもよいフェニル置換カルボニルまたは置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルを表す。]

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩、および薬理学的に許容される担体からなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規な4-イミダゾリン-2-オン化合物からなるp38MAPキナーゼ阻害剤およびその医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

マイトジェン活性化蛋白質(MAP)キナーゼは、蛋白質を構成する特定のセリンまたはトレオニンの水酸基にアデノシン三リン酸(ATP)の γ -リン酸基を転移する、セリン-トレオニンキナーゼの一種であり、細胞外信号に対する様々な細胞応答に関与している。p38MAPキナーゼは、MAPキナーゼのホモログとしてクローニングされた、約38kDaの蛋白質である。

p38MAPキナーゼは、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、インターロイキン1(IL-1)等の炎症性サイトカインや、紫外線照射等のストレス刺激などによって活性化される。また、p38MAPキナーゼは、様々な転写因子群およびキナーゼ群を基質とするが、これらの転写因子群およびキナーゼ群は、p38MAPキ

ナーゼによって活性化されることにより、炎症性サイトカイン等の炎症反応に関わる様々な蛋白質に関して、その転写促進・転写後調節（mRNAの安定化および蛋白翻訳促進）・蛋白安定化等に寄与することが明らかとなっている。これらのことから、p38MAPキナーゼは、炎症性サイトカインの産生や受容体シグナル伝達の制御などを通じて各種の炎症反応等に深く関与しており、p38MAPキナーゼの阻害剤は、炎症性疾患など様々な疾患の治療薬となる可能性が高いと考えられている。

p38MAPキナーゼの阻害剤としては、イミダゾール誘導体が（特許文献1）、1,3-チアゾール誘導体が（特許文献2）、1,3-チアゾール誘導体および1,3-オキサゾール誘導体が（特許文献3）、イミダゾール誘導体、ピロール誘導体、フラン誘導体、3-ピラゾリン-5-オン誘導体、ピラゾール誘導体およびチオフエン誘導体等が（非特許文献1）、それぞれ知られている。しかし、これらのいずれにも、4-イミダゾリン-2-オン化合物は一切記載されていない。

【0003】

【特許文献1】

特表2000-503304号公報

【特許文献2】

特開2001-114690号公報

【特許文献3】

特開2001-114779号公報

【非特許文献1】

エキスパート オピニオン オン セラピューティック パテンツ（Expert Opinion on Therapeutic Patents），2000年，第10巻，第1号，p.25-37

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、医薬として有用な新規な4-イミダゾリン-2-オン化合物からなるp38MAPキナーゼ阻害剤およびその医薬組成物を提供することにある。

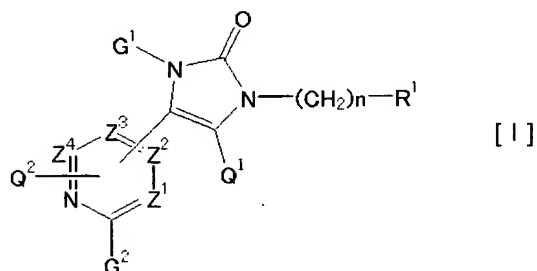
【0005】

【課題を解決するための手段】

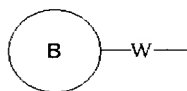
本発明者らは鋭意研究の結果、下記 4-イミダゾリン-2-オン化合物が、優れた p38MAPキナーゼ阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、下記の通りである。

1. 式 [I] :



〔式中、G¹は、ハロゲン原子もしくはアルコキシで置換されたアルキル、または式：



(式中、環Bは、ベンゼン環、ナフタレン環、単環性もしくは二環性芳香族複素環またはシクロアルカンを表し、該ベンゼン環、該ナフタレン環、該単環性もしくは二環性芳香族複素環および該シクロアルカンは、ハロゲン原子、ニトロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイルおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されてもよい。Wは、単結合、または 1 もしくは 2 個のアルキルで置換されていてもよい C₁～C₄ アルキレンを表す。)

で表される基を表す。

Q¹ および Q² は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子またはアルキルを表す。

n は、0、1、2、3 または 4 を表す。

R¹ は、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環式基を表す。

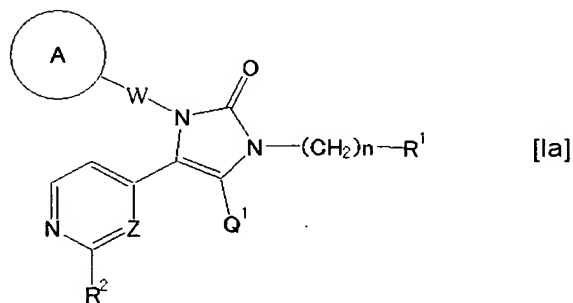
Z¹、Z²、Z³ および Z⁴ は、同一でも異なってもよく、それぞれ、CH または N を表し、ただし、Z¹、Z²、Z³ および Z⁴ のうち 3 つ以上が N になることはない。

G² は、水素原子、-NR³R⁴、-OR⁵、-SR⁵、-COR⁶、-CHR⁷R⁸ または複素環式基を表す。

R³～R⁸ は、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、水酸基、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されていてもよいフェニル置換カルボニルまたは置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルを表す。〕
で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩からなる医薬。

【0006】

2. 式 [Ia] :



(式中、環 A は、ベンゼン環または単環性芳香族複素環を表し、該ベンゼン環および該単環性芳香族複素環は、ハロゲン原子、ニトロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイルおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されてもよい。

Q¹ は、水素原子、ハロゲン原子またはアルキルを表す。

W は、単結合、または 1 もしくは 2 個のアルキルで置換されていてもよい C₁～C₄ アルキレンを表す。

n は、0、1、2、3 または 4 を表す。

R^1 は、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環式基を表す。

Z は、CH または N を表す。

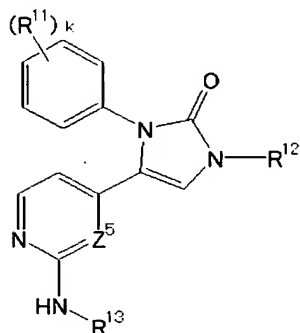
R^2 は、水素原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ または $-CHR^7R^8$ を表す。

$R^3 \sim R^8$ は、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、水酸基、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されていてもよいフェニル置換カルボニルまたは置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルを表す。)

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩からなる医薬。

【0007】

3. 式 [I b]



(式中、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシより成る群から選ばれる基を表す。

k は 1 または 2 を表し、 k が 2 のとき、2 つの R^{11} は同一でも異なってもよい。

R^{12} は、(1) 水酸基、アルコキシ、シアノ、アルキル置換されていてもよいカルバモイルおよびアミノより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい C

1～C₄ アルキル、

(2) C₃～C₄ シクロアルキルメチル、

(3) カルバモイルメチル、

(4) シアノ、ハロゲン原子、C₁～C₃ アルコキシ、C₁～C₃ アルキルおよびハロゲン置換C₁～C₃ アルキルより成る群から選ばれる基で置換されているもよいベンジル、

(5) テトラヒドロピラニル、または

(6) アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニル、アルコキシカルボニルおよびアルキル置換されているもよいカルバモイルアルキルより成る群から選ばれる基で置換されているもよいピペリジルを表す。

Z⁵ はCHまたはNを表す。

R¹³ は、(1) C₁～C₆ アルキル (該C₁～C₆ アルキルは、次の (i)～(xii) より成る群から選ばれる基で置換されているもよい) :

(i) 次の a)～e) より成る群から選ばれる基で置換されているもよいC₅～C₇ シクロアルキル、

a) 水酸基、

b) C₁～C₄ アルキル置換されているもよいアミノ、

c) C₁～C₄ アルカノイルアミノ、

d) 水酸基、アミノおよびC₁～C₄ アルキル置換されているもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されているもよいC₁～C₄ アルキル、および

e) C₁～C₄ アルキル置換されているもよいカルバモイル

(ii) 水酸基、および

(iii) C₁～C₄ アルキル置換されているもよいカルバモイル、

(iv) アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されているもよいピペリジル、

(v) アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されているもよいピロリジニル、

(vi) 水酸基で置換されているもよいテトラヒドロピラニル、

(v i i) アルキルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいイミダゾリニル、

(v i i i) アルキルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいイミダゾリジニル、

(i x) アルキルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいピペラジニル、

(x) アルキルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいヘキサヒドロピリミジニル、

(x i) アルキル置換されていてもよいピリジル、および

(x i i) フリル

(2) C₅～C₇シクロアルキル (該C₅～C₇シクロアルキルは、次の(i)～(i i i)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい)、

(i) 水酸基、

(i i) 水酸基、アミノおよびC₁～C₄アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、および

(i i i) C₁～C₄アルキル置換されていてもよいカルバモイル、または

(3) 複素環式基 (該複素環式基は、次の(i)～(v i)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい)、

(i) ハロゲン、アミノ、水酸基、フェニルおよびオキソから選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、

(i i) アルキル置換されていてもよいアミノスルホニル、

(i i i) ハロゲンで置換されていてもよいアルキルスルホニル、

(i v) アルキル置換されていてもよいカルバモイル、

(v) 水酸基、および

(v i) アルコキシカルボニルを表す。)

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩からなる医薬。

【0008】

4. p38MAPキナーゼ阻害剤である前記1～3のいずれかに記載の医薬。

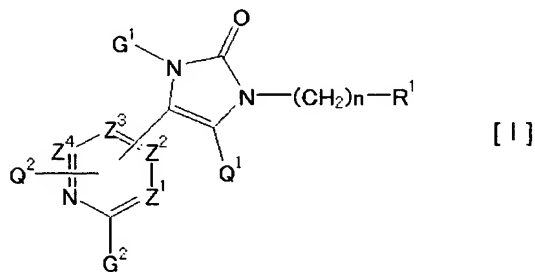
5. p 38 MAPキナーゼが関与する疾患の予防または治療剤である前記 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬。

6. 炎症性疾患の予防または治療剤である前記 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬。

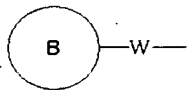
7. 関節炎の予防または治療剤である前記 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬。

【0009】

8. 式 [I] :



〔式中、G¹ は、ハロゲン原子もしくはアルコキシで置換されたアルキル、または式：



(式中、環 B は、ベンゼン環、ナフタレン環、単環性もしくは二環性芳香族複素環またはシクロアルカンを表し、該ベンゼン環、該ナフタレン環、該単環性もしくは二環性芳香族複素環および該シクロアルカンは、ハロゲン原子、ニトロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイルおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい。W は、単結合、または 1 もしくは 2 個のアルキルで置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキレンを表す。)

で表される基を表す。

Q¹ および Q² は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子またはアルキルを表す。

n は、0、1、2、3 または 4 を表す。

R¹ は、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシク

ロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環式基を表す。

Z¹、Z²、Z³ および Z⁴ は、同一でも異なってもよく、それぞれ、CH または N を表し、ただし、Z¹、Z²、Z³ および Z⁴ のうち 3 つ以上が N になることはない。

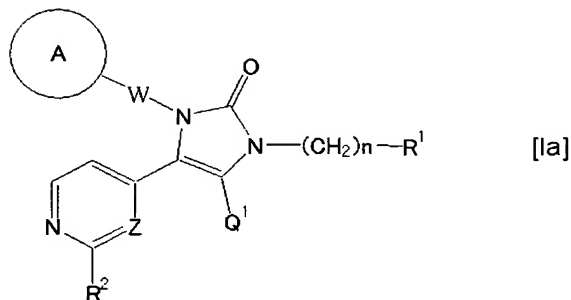
G² は、水素原子、-NR³R⁴、-OR⁵、-SR⁵、-COR⁶、-CHR⁷R⁸ または複素環式基を表す。

R³～R⁸ は、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、水酸基、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されていてもよいフェニル置換カルボニルまたは置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルを表す。]

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩、および薬理学的に許容される担体からなる医薬組成物。

【0010】

9. 式 [I a] :



(式中、環 A は、ベンゼン環または単環性芳香族複素環を表し、該ベンゼン環および該単環性芳香族複素環は、ハロゲン原子、ニトロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイルおよびシアノより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されてもよい。

Q^1 は、水素原子、ハロゲン原子またはアルキルを表す。

W は、単結合、または 1 もしくは 2 個のアルキルで置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表す。

n は、0、1、2、3 または 4 を表す。

R^1 は、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環式基を表す。

Z は、 CH または N を表す。

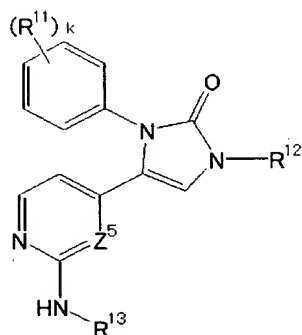
R^2 は、水素原子、 $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-COR^6$ または $-CHR^7R^8$ を表す。

$R^3 \sim R^8$ は、互いに独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、水酸基、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシオキサリル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されていてもよいフェニル置換カルボニルまたは置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルを表す。)

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩、および薬理学的に許容される担体からなる医薬組成物。

【0011】

10. 式 [Ib]



(式中、 R^{11} は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよび $C_1 \sim C_4$ アルコキシより成る群から選ばれる基を表す。)

k は 1 または 2 を表し、k が 2 のとき、2 つの R^{11} は同一でも異なってもよい。

R^{12} は、(1) 水酸基、アルコキシ、シアノ、アルキル置換されていてもよいカルバモイルおよびアミノより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、

(2) $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルメチル、

(3) カルバモイルメチル、

(4) シアノ、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよびハロゲン置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいベンジル、

(5) テトラヒドロピラニル、または

(6) アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニル、アルコキシカルボニルおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルアルキルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいピペリジルを表す。

Z^5 は CH または N を表す。

R^{13} は、(1) $C_1 \sim C_6$ アルキル (該 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、次の (i) ~ (xii) より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい) :

(i) 次の a) ~ e) より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル、

a) 水酸基、

b) $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいアミノ、

c) $C_1 \sim C_4$ アルカノイルアミノ、

d) 水酸基、アミノおよび $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、および

e) $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイル

(ii) 水酸基、および

(iii) $C_1 \sim C_4$ アルキル置換されていてもよいカルバモイル、

(iv) アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルおよびオキソより成る群

から選ばれる基で置換されていてもよいピペリジル、

(v) アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいピロリジニル、

(v i) 水酸基で置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、

(v i i) アルキルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいイミダゾリニル、

(v i i i) アルキルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいイミダゾリジニル、

(i x) アルキルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいピペラジニル、

(x) アルキルおよびオキソより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいヘキサヒドロピリミジニル、

(x i) アルキル置換されていてもよいピリジル、および

(x i i) フリル

(2) C₅～C₇シクロアルキル (該C₅～C₇シクロアルキルは、次の(i)～(i i i)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい)、

(i) 水酸基、

(i i) 水酸基、アミノおよびC₁～C₄アルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、および

(i i i) C₁～C₄アルキル置換されていてもよいカルバモイル、または

(3) 複素環式基 (該複素環式基は、次の(i)～(v i)より成る群から選ばれる基で置換されていてもよい)、

(i) ハロゲン、アミノ、水酸基、フェニルおよびオキソから選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、

(i i) アルキル置換されていてもよいアミノスルホニル、

(i i i) ハロゲンで置換されていてもよいアルキルスルホニル、

(i v) アルキル置換されていてもよいカルバモイル、

(v) 水酸基、および

(v i) アルコキシカルボニルを表す。)

で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩、および薬理学的に許容される担体からなる医薬組成物。

【0012】

【発明の実施の形態】

本発明における「アルキル」、並びに「アルキルチオ」、「アルキルスルフィニル」および「アルキルスルホニル」におけるアルキルとしては、例えば直鎖または分岐鎖のC₁～C₆アルキルが挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。好ましいアルキルとしては、C₁～C₄アルキルが挙げられる。

「アルコキシ」、並びに「アルコキシカルボニル」および「アルコキシオキサリル」におけるアルコキシとしては、例えば、直鎖または分岐鎖のC₁～C₆アルコキシが挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。好ましいアルコキシとしては、C₁～C₄アルコキシが挙げられる。

「アルケニル」としては、例えば直鎖または分岐鎖のC₂～C₇アルケニルが挙げられ、具体的にはビニル、アリル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ヘキセニル等が挙げられる。好ましくはC₂～C₅アルケニルが挙げられる。

「アルキニル」としては、例えば直鎖または分岐鎖のC₂～C₇アルキニルが挙げられ、具体的にはエチニル、プロパルギル、3-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニル等が挙げられる。好ましくはC₂～C₅アルキニルが挙げられる。

「アルカノイル」としては、例えば直鎖または分岐鎖のC₂～C₇アルカノイルが挙げられ、具体的にはアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル等が挙げられる。好ましくはC₂～C₅アルカノイルが挙げられる。

「シクロアルキル」としては、例えばC₃～C₈シクロアルキルが挙げられ、好ましくはC₃～C₆シクロアルキルが挙げられる。

「シクロアルカン」としては、例えばC₃～C₈シクロアルカンが挙げられ、

好ましくはC₅～C₇シクロアルカンが挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子が挙げられる。

「複素環式基」としては、例えば、一部または全部が飽和していてもよい、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む、単環性、二環性または三環性の複素環式基が挙げられる。好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられ、具体的には、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアピラニル、チエニル、テトラヒドロチエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピペリジル、ピラゾリル、ピペラジニル、モルホリニル、ジオキサニル、イミダゾリル、トリアゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、チアジニル、テトラヒドロチアジニル等が挙げられる。

「単環性または二環性芳香族複素環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む単環性または二環性芳香族複素環が挙げられる。また、「単環性芳香族複素環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む単環性芳香族複素環が挙げられ、例えば、5または6員の単環性芳香族複素環が挙げられる。単環性および二環性芳香族複素環の具体例としては、チオフェン、フラン、フラザン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、キナゾリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、キノリン、クロメン、インドリジン、イソインドール、インドール、プリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、等が挙げられる。好ましい単環性芳香族複素環としては、チオフェン、フランが挙げられる。

【0013】

化合物[I]における環B上の置換基または化合物[Ia]における環A上の

置換基が「置換されてもよいアルキル」である場合、該アルキル上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、アミノ等が挙げられる。該アルキルは、上記置換基を 1～3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なっているいてもよい。置換アルキルの具体例としては、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、アミノメチル、クロロエチル等が挙げられる。

環 B 上の置換基または環 A 上の置換基が「置換されてもよいアルコキシ」である場合、該アルコキシ上の置換基としては、例えば、水酸基、アミノ等が挙げられる。該アルコキシは、上記置換基を 1～3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なっているいてもよい。

環 B 上の置換基または環 A 上の置換基が「置換されてもよいアミノ」である場合、該アミノ上の置換基としては、例えば、アルキル（該アルキルは、アルコキシ、アミノおよびカルボキシより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されてもよい）、アルカノイル等が挙げられる。該アミノは、例えば上記置換基を、1 または 2 個有していてもよく、置換基数が 2 個の場合、各置換基は同一または異なっているてもよい。

環 B 上の置換基または環 A 上の置換基が「置換されてもよいカルバモイル」である場合、該カルバモイル上の置換基としては、例えば、アルキル等が挙げられる。該カルバモイルは、上記置換基を 1 または 2 個有していてもよく、置換基数が 2 個の場合、各置換基は同一または異なっているてもよい。

化合物 [I] における環 B 上の置換基および化合物 [I a] における環 A 上の置換基としては、好ましくは、ハロゲン原子、ニトロ、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルコキシ、置換されてもよいアミノおよびシアノが挙げられる。特に好ましくはハロゲン原子、C₁～C₄ アルキル、C₁～C₄ アルコキシ等が挙げられ、その具体例としては、フッ素原子、塩素原子、メチル、メトキシ等が挙げられる。

【0014】

化合物 [I] および [I a] における R¹ が「置換されてもよいアルキル」である場合、該アルキル上の置換基としては、例えば、アルキニル、シアノ、アルコキシ、水酸基、アミノ（該アミノは、アルキル、アルカノイルおよびアルキル

スルホニルより成る群から選ばれる 1 または 2 個の基で置換されてもよい)、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル (該カルバモイルは、1 または 2 個のアルキルで置換されてもよい)、フェニル、ナフチル等が挙げられる。該アルキルは、例えば上記置換基を、1 ~ 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。好ましい置換基としては、シアノ、アルコキシ、水酸基、アミノ、カルボキシ、アルキル置換されてもよいカルバモイル、フェニル等が挙げられる。

R^1 が「置換されてもよいシクロアルキル」である場合、該シクロアルキル上の置換基としては、例えば、(1) 水酸基、(2) アルコキシ (該アルコキシは、1 ~ 3 個のアルコキシで置換されてもよい)、(3) アミノ [該アミノは、次の (i) ~ (v) より成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されてもよい: (i) アルキル、(ii) アルカノイル、(iii) アルコキシカルボニル、(iv) カルバモイル (該カルバモイルは、1 または 2 個のアルキルで置換されてもよい)、および (v) アルキルスルホニル]、(4) カルボキシ、(5) アルキル [該アルキルは、水酸基、アルコキシおよびアミノより成る群から選ばれる基で置換されてもよい]、(6) アルキル置換されていてもよいカルバモイル等が挙げられる。該シクロアルキルは、例えば上記置換基を 1 ~ 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R^1 が「置換されてもよいフェニル」である場合、該フェニル上の置換基としては、例えば、(1) ハロゲン原子、(2) ニトロ、(3) アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、アミノ、カルボキシおよびフェニルスルホニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい)、(4) アルケニル、(5) シアノ、(6) 水酸基、(7) アルコキシ (該アルコキシは、ハロゲン原子、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、フェニルおよびモルホリニルカルボニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい)、(8) アミノ [該アミノは、次の (i) ~ (iv) より成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されてもよい: (i) アルキル、(ii) アルカノイル、(iii) カルバモイル (該カルバモイルは、アルキルおよびシクロアルキルより成る群から選ばれる同一または異なる 1 または

2 個の基で置換されてもよい)、および(iv)アルキルスルホニル]、(9) アルカノイル、(10) カルボキシ、(11) アルコキシカルボニル、(12) カルバモイル [該カルバモイルは、次の(i)および(ii)より成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されてもよい: (i) アルキル (該アルキルは、1~3 個の水酸基で置換されてもよい)、および(ii)シクロアルキル]、(13) アルキルチオ、(14) アルキルスルフィニル、(15) アルキルスルホニル、(16) フェニル、(17) テトラゾリル、(18) 複素環式基置換カルボニル (該複素環式基は、アルキルおよびアルコキシカルボニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1~3 個の基で置換されてもよい) 等が挙げられる。

R^1 が置換されてもよいフェニルである場合、該フェニルは、例えば上記置換基を、1~3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。好ましい置換基としては、(1) ハロゲン原子、(2) アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、水酸基、アミノ、カルボキシおよびフェニルスルホニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1~3 個の基で置換されてもよい)、(3) シアノ、(4) アルコキシ (該アルコキシは、ハロゲン原子、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、フェニルおよびモルホリニルカルボニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1~3 個の基で置換されてもよい) 等が挙げられる。置換基の置換位置としては、置換しうる位置であればいずれでもよく、特に好ましい位置としては 2 位が挙げられる。

R^1 が「複素環式基置換カルボニルで置換されたフェニル」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5 または 6 員環の単環性含窒素脂肪族複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル等が挙げられる。

R^1 が「置換されていてもよい複素環式基」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5 または 6 員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジル、ピロリジニル、ピラゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロピラニル等が挙げられ、特に好ましくは、ピペリジル、テトラヒドロピラニル

ル等が挙げられる。また、該複素環式基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、アルキル（該アルキルは、水酸基、アルコキシ、アルキル置換されていてもよいカルバモイルおよびカルボキシより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、シアノ、水酸基、アミノ、アルカノイル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル（該カルバモイルは、1または2個のアルキルで置換されていてもよい）、アルキルスルホニル、フェニル等が挙げられる。該複素環式基は、例えば上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

化合物 [I] および [I a] における n と R^1 の好ましい組合せとしては、例えば、(1) n が0であって、 R^1 が置換されていてもよいアルキルであるもの、(2) n が1であって、 R^1 が置換されていてもよいシクロアルキルであるもの、(3) n が1であって、 R^1 が置換されていてもよいフェニルであるもの、および(4) n が1であって、 R^1 が置換されていてもよい複素環式基であるもの等が挙げられる。特に好ましくは、(1) n が0であって、 R^1 が置換されていてもよいアルキルであるもの、(2) n が1であって、 R^1 が置換されていてもよいフェニルであるもの等が挙げられる。さらに好ましくは、(1) n が0であって、 R^1 が $C_1 \sim C_4$ アルキルであるもの、(2) n が1であって、 R^1 がフェニル（該フェニルは、シアノ、フッ素原子、塩素原子およびメチルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）であるもの等が挙げられる。

【0015】

化合物 [I] および [I a] における $R^3 \sim R^8$ が「置換されていてもよいアルキル」である場合、該アルキル上の置換基としては、例えば、(1) 水酸基、(2) アルコキシ、(3) アミノ（該アミノは、アルキル、アルカノイルおよびアルキルスルホニルより成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されていてもよい）、(4) アルコキシカルボニル、(5) シクロアルキル〔該シクロアルキルは、水酸基、アルキル置換されていてもよいアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキル（該アルキルは、水酸基、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい）、カルボキシおよびアルキル置換さ

れていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい]、(6) フェニル [該フェニルは、次の(i)～(vi)より成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい: (i)ハロゲン原子、(ii)アルコキシ、(iii)アミノ (該アミノは、アルキルおよびアルコキシカルボニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されていてもよい)、(iv)アルコキシカルボニル、(v)カルバモイル、および(vi)モルホリニルカルボニル]、(7) 複素環式基 [該複素環式基は、次の(i)～(viii)より成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい: (i)アルキル (該アルキルは 1～3 個の水酸基で置換されていてもよい)、(ii)水酸基、(iii)アミノ、(iv)アルコキシカルボニル、(v)カルバモイル、(vi) アルカノイル、(vii) アルキルスルホニルおよび(viii)オキソ} 等が挙げられる。R³～R⁸が置換されていてもよいアルキルである場合、該アルキルは、例えば上記置換基を 1～3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

なお、R³～R⁸が「複素環式基で置換されたアルキル」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5 または 6 員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジル、ピロリジニル、モルホリニル、チエニル、フリル、テトラヒドロピラニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、ヘキサヒドロピリミジニル等が挙げられる。

R³～R⁸が「置換されていてもよいアミノ」である場合、該アミノ基上の置換基としては、例えば、アルキル (該アルキルは、水酸基、アルコキシおよび複素環式基より成る群から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されていてもよい)、シクロアルキル (該シクロアルキルは 1～3 個の水酸基で置換されていてもよい)、複素環式基等が挙げられる。該アミノは、例えば上記置換基を 1 または 2 個有していてもよく、置換基数が 2 個の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

なお、R³～R⁸が「複素環式基置換アルキルで置換されたアミノ」または「複素環式基で置換されたアミノ」である場合、該複素環式基としては前記の複素環

式基が挙げられ、好ましくは、5 または 6 員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピリジル、ピペリジル、ピロリジニル、モルホリニル等が挙げられる。

R³~R⁸が「置換されていてもよいアルカノイル」である場合、該アルカノイル上の置換基としては、例えば、水酸基、アルコキシ、アミノ（該アミノは、アルキルおよびアルカノイルより成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されていてもよい）、アルコキシカルボニル等が挙げられる。該アルカノイルは、例えば上記置換基を、1~3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R³~R⁸が「置換されていてもよいカルバモイル」である場合、該カルバモイル上の置換基としては、例えば、アルキル、シクロアルキル、複素環式基等が挙げられる。該カルバモイルは、例えば上記置換基を、1 または 2 個有していてもよく、置換基数が 2 個の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

なお、R³~R⁸が「複素環式基で置換されたカルバモイル」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5 または 6 員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピリジル、ピリミジニル、ピペリジル等が挙げられる。

R³~R⁸が「置換されていてもよいシクロアルキル」である場合、該シクロアルキル上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル（該アルキルは、水酸基、メルカプト、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれた 1~3 個の基で置換されていてもよい）、水酸基、アルコキシ、アミノ（該アミノは、アルキル、アルカノイル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキル置換されていてもよいカルバモイル、アルキル置換されていてもよいアミノスルホニルおよびハロゲン置換されていてもよいアルキルスルホニルより成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されていてもよい）、カルボキシ、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル（該カルバモイルは、アルキル、シクロアルキルおよび複素環式基より成る群から選ばれる同一または異なる 1 または 2 個の基で置換されていてもよい）、アルキル置換されていてもよいカルバモイルオキシ等が挙げ

られる。R³～R⁸が置換されていてもよいシクロアルキルである場合、該シクロアルキルは、例えば上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

なお、R³～R⁸が「複素環式基置換カルバモイルで置換されたシクロアルキル」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピリジル、ピリミジニル、ピペリジル等が挙げられる。

R³～R⁸が「置換されていてもよいフェニル」である場合、該フェニル上の置換基としては、例えば、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子、アミノ（該アミノは、1または2個のアルキルまたはアルキルスルホニルで置換されていてもよい）等が挙げられる。該フェニルは、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R³～R⁸が「置換されていてもよい複素環式基」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピペラジニル、ピペリジル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、ヘキサヒドロピリミジニル、テトラヒドロチアピラニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロチアジニル等が挙げられる。また、該複素環式基上の置換基としては、例えば、アルキル（該アルキルは、フェニル、水酸基、ハロゲン、オキソ、アルコキシ、アミノおよびアルキル置換されていてもよいカルバモイルより成る群から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい）、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイル、ハロゲンで置換されていてもよいアルキルスルホニル、アルキル置換されていてもよいカルバモイル、水酸基、アルキル置換されていてもよいアミノスルホニル、オキソ等が挙げられる。該複素環式基は、例えば上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R³～R⁸が「置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル」である場

合、該シクロアルキル上の置換基としては、例えば、水酸基、アルコキシ、アミノ（該アミノは、アルキルおよびアルカノイルより成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されていてもよい）、アルコシカルボニル等が挙げられる。該シクロアルキルは、例えば上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

$R^3 \sim R^8$ が「置換されていてもよいフェニル置換カルボニル」である場合、該フェニル上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、アミノ（該アミノは、アルキルおよびアルカノイルより成る群から選ばれる同一または異なる1または2個の基で置換されていてもよい）等が挙げられる。該フェニルは、例えば上記置換基を1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

$R^3 \sim R^8$ が「置換されていてもよい複素環式基置換カルボニル」である場合、該複素環式基としては前記の複素環式基が挙げられ、好ましくは、5または6員環の単環性の複素環式基が挙げられる。具体例としては、ピペリジル、ピロリジニル、ピリジル、ピリミジニル、モルホリニル等が挙げられる。また、該複素環式基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル、水酸基、アミノ（該アミノは、1または2個のアルキルで置換されていてもよい）、アルカノイル、オキソ等が挙げられる。該複素環式基は、例えば上記置換基を、1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

【0016】

化合物 [I a] における R^2 としては、好ましくは、 $-NR^3R^4$ および $-OR^5$ が挙げられ、特に好ましくは、 $-NR^3R^4$ が挙げられ、さらに好ましくは、 $-NHR^4$ が挙げられる。

R^2 が $-NHR^4$ である場合、 R^4 としては、好ましくは、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニルおよび置換されていてもよい複素環式基置換カルボニ

ルが挙げられる。特に好ましくは、置換されていてもよいアルキルおよび置換されていてもよいシクロアルキルが挙げられ、さらに好ましくは、 $C_3 \sim C_6$ アルキル(該アルキルはヒドロキシで置換されていてもよい)、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル(該シクロアルキルはヒドロキシ、ヒドロキシメチル、カルバモイルより成る群から選ばれる基で置換されていてもよい)等が挙げられる。

【0017】

本発明の有効成分化合物 [I]、[I a] および [I b] には、不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在しうるが、本発明はこれらの光学異性体およびその混合物のいずれをも含む。化合物 [I]、[I a] および [I b] は、遊離の形でも、薬理的に許容し得る塩の形でも、医薬用途に使用することができる。化合物 [I]、[I a] および [I b] の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩または臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩またはマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシ等の置換基を有する場合には塩基との塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩またはカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩)が挙げられる。

本発明の有効成分化合物 [I]、[I a] および [I b] またはその塩は、その分子内塩、それらの水和物等の溶媒和物等を含む。

【0018】

本発明の有効成分化合物 [I]、[I a] および [I b] またはその薬理的に許容しうる塩は、優れた p 38 MAP キナーゼ阻害作用を有することから、p 38 MAP キナーゼの活性化および p 38 MAP キナーゼが関与する TNF- α 、IL-1 等の炎症性メディエーターの過剰産生が関与する疾患の予防または治療に有用である。従って、本発明の有効成分化合物 [I]、[I a] および [I b] またはその薬理的に許容しうる塩は、炎症性疾患等、例えば、関節炎(慢性関節リウマチ、変形性関節症、感染性関節炎、痛風性関節炎、外傷性関節炎、滑膜炎、関節周囲炎等)、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病等)、炎症性皮膚疾患[乾癬、皮膚炎(アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、湿疹等)等]、炎症性呼吸器疾患(喘息、気管支炎、肺炎、胸膜炎、咽頭炎、鼻炎等)、炎

症性眼疾患（結膜炎、角膜炎、ぶどう膜炎等）、腎炎、肝炎、全身性炎症性疾患（ベーチェット症候群、全身性エリテマトーデス等）、ショック（敗血症性ショック、エンドトキシンショック等）、脳血管障害（脳出血、脳梗塞、脳浮腫等）、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全等）、骨粗鬆症、多発性硬化症、糖尿病、悪性腫瘍、悪液質、アルツハイマー病、パーキンソン病、後天性免疫不全症候群、動脈硬化、播種性血管内凝固症候群、臓器移植における拒絶反応および移植片対宿主疾患（G v H D）などの、予防または治療剤として有用である。

【0019】

本発明の有効成分化合物は、非ステロイド性抗炎症薬、抗リウマチ薬、抗サイトカイン薬、免疫抑制薬およびステロイド薬から選択される1ないし2以上の薬剤と組み合わせて使用することもできる。

非ステロイド性抗炎症薬としては、アルコフェナク、アセクロフェナク、スリンダク、トルメチン、エトドラク、フェノプロフェン、チアプロフェン酸、メクロフェナム酸、メロキシカム、テオキシカム、ロルノキシカム、ナブメトン、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、ピロキシカム、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファイノール、オキシモルフォン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、MK-663、バルデコキシブ、SC-57666、チラコキシブ、S-2474、ジクロフェナック、インドメタシン、ロキソプロフェン、またはそれらの塩などがあげられる。

抗リウマチ薬としては、金製剤（A u r a n o f i n など）、ペニシラミン（

D-ペニシラミン)、ブシラミン、ロベンザリット、アクタリット、スルファサラジン、抗マラリア薬(クロロキンなど)、ピリミジン合成阻害薬(レフルノマイドなど)、プログラフなどがあげられる。

抗サイトカイン薬としては、(I) タンパク質製剤 [(i) TNF阻害薬(エタナーセプト、インフリキシマブ、D2E7、CDP-571、PASSTNF- α 、可溶性TNF- α 受容体、TNF- α 結合蛋白、抗TNF- α 抗体など)、(ii) インターロイキン-1阻害薬(アナキンラ(インターロイキン-1受容体拮抗薬)、可溶性インターロイキン-1受容体など)、(iii) インターロイキン-6阻害薬(MRA(抗インターロイキン-6受容体抗体)、抗インターロイキン-6抗体など)、(iv) インターロイキン-10薬(インターロイキン-10など)、(v) インターロイキン-12阻害薬(抗インターロイキン-12抗体など)、(v) インターフェロン- α および- γ 阻害、およびTNF- α 阻害を併せ持つ薬物(ポリクローナル抗体、AGT-1)]、または(II) 非タンパク質製剤 [(i) MAPキナーゼ阻害薬(PD-98059など)、(ii) 遺伝子調節薬SP-100030、NF- κ B, NF- κ B, IKK-1, IKK-2, AP-1などシグナル伝達に関係する分子の阻害薬など、(iii) サイトカイン産生抑制薬(T-614、SR-31747、ソナチモドなど)、(iv) TNF- α 変換酵素阻害薬、(v) インターロイキン-1 β 変換酵素阻害薬(HMR3480/VX-740など)、(vi) インターロイキン-6拮抗薬(SANT-7など)、(vii) インターロイキン-8阻害薬(IL-8拮抗薬、CXCR1 & CXCR2拮抗薬など)、(viii) ケモカイン拮抗薬(MCP-1拮抗薬など)、(ix) インターロイキン-2受容体拮抗薬(デニロイキン、ディフチトックスなど)、(x) Therapeutic vaccines (TNF- α ワクチンなど)、(xi) 遺伝子治療薬(インターロイキン-4, インターロイキン-10, 可溶性インターロイキン-1受容体, 可溶性TNF- α 受容体など抗炎症作用を有する遺伝子の発現を亢進させることを目的とした遺伝子治療薬)、(xii) アンチセンス化合物(ISIS-104838など)]などがあげられる。

免疫抑制薬としては、(i) T細胞分化調節薬[6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(特開平7-118266号公

報)]、(ii) メトトレキサート、シクロフォスファミド、MX-68、アチプリモドデヒドロクロライド、ブレキナールナトリウム、デオキシスパーガリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸 2-モルホリノエチルエステル、OKT-3、BMS-188667、CKD-461、リメクソロン、シクロスポリン、ラパマイシン、タクロリムス、グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロンなどがあげられる。

ステロイド薬としては、デキサメサゾン、ヘキサステロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなどがあげられる。

【0020】

本発明の有効成分化合物またはその薬理的に許容しうる塩は、当該化合物の治療上有効量および薬理的に許容される担体からなる医薬組成物に製剤化することができる。薬理的に許容される担体としては、希釈剤、結合剤（シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガカント、ポリビニルピロリドン）、賦形剤（乳糖、ショ糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ）、崩壊剤（バレイショデンプン）および湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム）等を挙げることができる。

本発明の有効成分化合物 [I] またはその薬理的に許容しうる塩は、経口的または非経口的に投与することができ、適当な医薬製剤として用いることができる。経口的に投与する場合の適当な医薬製剤としては、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤などの固体製剤、あるいは溶液製剤、懸濁製剤または乳化製剤などが挙げられる。非経口的に投与する場合の適当な医薬製剤としては、坐剤、注射用蒸留水、生理食塩水またはブドウ糖水溶液などを用いた注射剤または点滴製剤、あるいは吸入剤等が挙げられる。

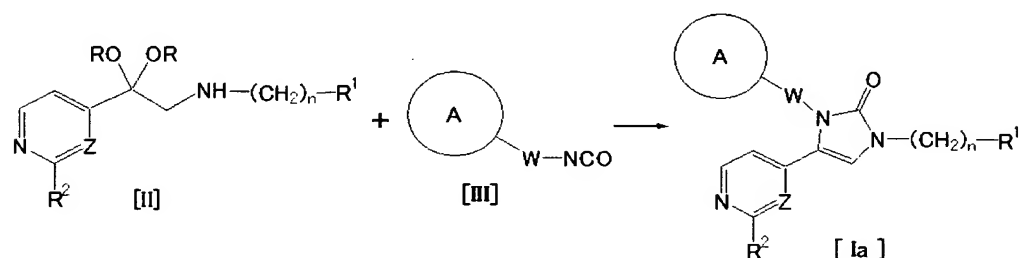
本発明の有効成分化合物 [I]、[I a] および [I b] またはその薬理的に

許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年令、体重、状態によっても異なるが、通常、1日当り約0.003～30mg/kg、とりわけ約0.01～10mg/kg程度とするのが好ましい。

【0021】

本発明の有効成分化合物 [I]、[Ia] および [Ib] は、下記 [A法] ～ [D法] から選ばれる製法により適宜製造することができるが、これらに限定されるものではない。以下に、化合物 [Ia] を用いて製造の説明をするが、化合物 [I] および [Ib] も同様にして製造することができる。

[A法]

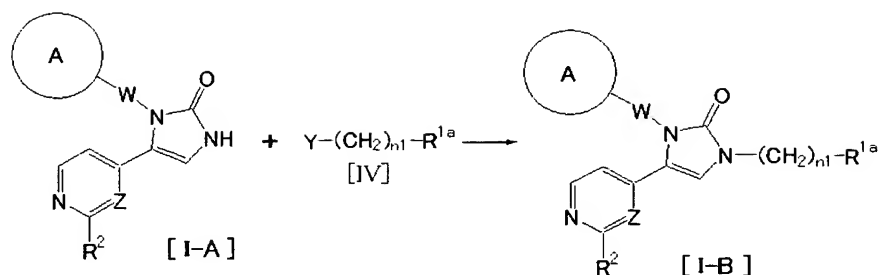


(式中、Rはアルキルを表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

本発明の化合物 [Ia] は、化合物 [II] と化合物 [III] を反応させた後、酸で処理することにより製造することができる。本反応は、溶媒中で実施することができる (Journal of Medicinal Chemistry, 9, 858(1966))。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、テトラヒドロフラン (THF)、クロロホルム、塩化メチレン、ジオキサン、酢酸エチル、エーテル、トルエン等が挙げられる。本反応は、-20～80℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。また、酸処理における酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。また、式 [II] のRにおけるアルキルとしては、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等が挙げられるが、このうち、メチル、エチルがとりわけ好ましい。

【0022】

[B法]



(式中、Yはハロゲン原子、水酸基またはジヒドロキシボラニルを表す。n 1は0、1、2、3または4を表し、R^{1a}は、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環式基を表す(ただし、n 1が0であり、R^{1a}が水素原子である場合を除く)。他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I a] において、nが0であり、R¹が水素原子である一般式 [I - A] を、化合物 [I V] を反応させてアルキル化することで、本発明化合物 [I a] に含まれる化合物 [I - B] を製造することができる。

式 [I V] におけるYがハロゲン原子である場合、本反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド、1-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等が挙げられる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、カリウム t-ブトキシド、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。本反応は、-20~100℃、とりわけ0~30℃で好適に進行する。また、Yにおけるハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、このうち、臭素、ヨウ素がとりわけ好ましい。

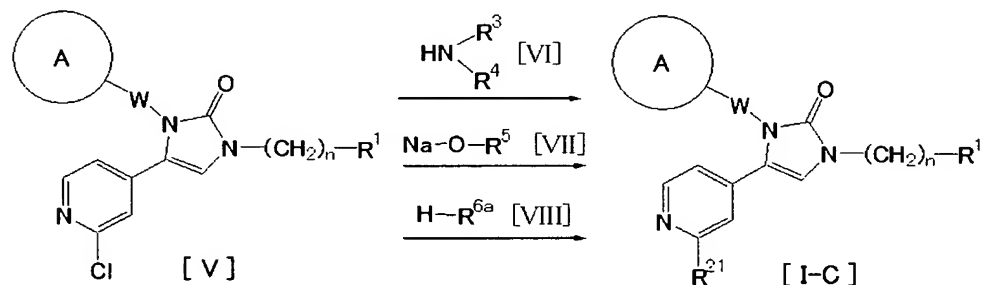
式 [I V] におけるYが水酸基である場合、本反応は、溶媒中、添加剤および活性化剤の存在下で実施することができる (Synthesis, 1 (1981))。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、T HF、ジオキサン、クロロホルム等が挙げられる。添加剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン等が挙げられる。活性化剤としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジメチル、1, 1-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド)、1, 1-

(アゾジカルボニル) ジピペリジン等が挙げられる。本反応は、 $-30 \sim 100$ °C、とりわけ $0 \sim 50$ °C で好適に進行する。

式 [I V] における Y がジヒドロキシボラニルである場合、本反応は、溶媒中、触媒および塩基の存在下で実施することができる (Tetrahedron Letters, 39, 2933(1998))。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、DMF 等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸銅 (I I) 等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、ピリジン等が挙げられる。本反応は、 $-10 \sim 100$ °C、とりわけ $20 \sim 60$ °C で好適に進行する。

【0023】

[C 法]



(式中、 R^{21} は $-NR^3R^4$ 、 $-OR^5$ または $-COR^{6a}$ を表し、 R^{6a} はアルコキシを表す。他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [V] を、化合物 [VI]、化合物 [VII] または化合物 [VIII] と反応させることで、本発明化合物 [I a] に含まれる化合物 [I-C] を製造することができる。

化合物 [V] と化合物 [VI] との反応は、溶媒中、触媒、塩基、および添加剤の存在下で実施することができる (Journal of Organic Chemistry, 61, 7240 (1996))。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、トルエン、キシレン、ジメトキシエタン、ジオキサン等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、ビス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム等が挙げられる。塩基としては、例えば、ナトリウム *t*-ブトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、リチウム *t*-ブトキシド、トリエチルアミン等が挙げら

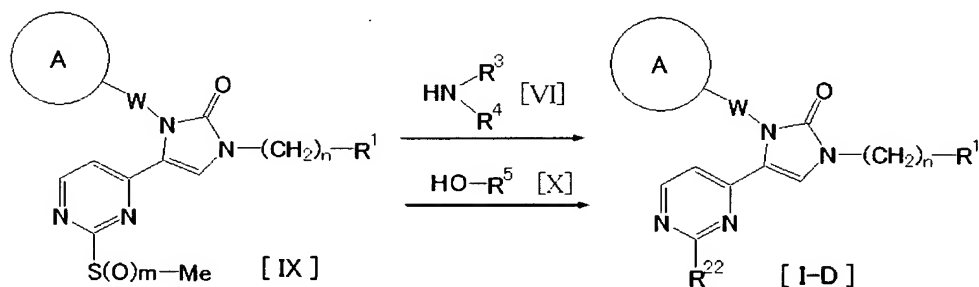
れる。添加剤としては、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル等が挙げられる。本反応は、30~150℃、とりわけ60~80℃で好適に進行する。

化合物[V]と化合物[VII]との反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、THF、ジオキサン、DMF、トルエン、メタノール、エタノール等が挙げられる。本反応は、20~150℃、とりわけ70~100℃で好適に進行する。

化合物[V]と化合物[VIII]との反応は、溶媒中、一酸化炭素の共存下、触媒および添加剤の存在下で実施することができる(Tetrahedron, 55, 393(1999))。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、トルエン、ジオキサン、DMF等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等が挙げられる。添加剤としては、例えば、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、トリフェニルホスフィン等が挙げられる。本反応は、30~250℃、とりわけ80~120℃で好適に進行する。

【0024】

[D法]



(式中、mは1または2を表し、R²²は-NR³R⁴または-OR⁵を表す。他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物[IX]を、化合物[VI]または化合物[X]と反応させることで、本発明化合物[Ia]に含まれる化合物[I-D]を製造することができる。

化合物[IX]と化合物[VI]との反応は、溶媒中で実施することができる

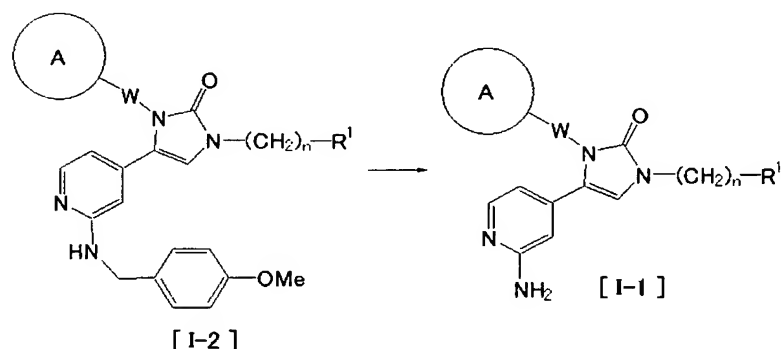
。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、ジオキサン、THF、DMF、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。本反応は、0～150℃、とりわけ50～100℃で好適に進行する。

化合物 [IX] と化合物 [X] との反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、THF、ジオキサン、DMF、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、カリウム *t*-ブトキシド、ブチルリチウム等が挙げられる。本反応は、-30～100℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

【0025】

上記で製造される化合物 [Ia] は、適宜、通常知られる有機化学反応を用いて官能基の変換をして他の化合物 [Ia] に誘導することもできる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよい。例えば、化合物 [Ia] の R² における置換基の変換に関しては、下記 (a 法) ～ (g 法) のようにして変換することができる。

(a 法)

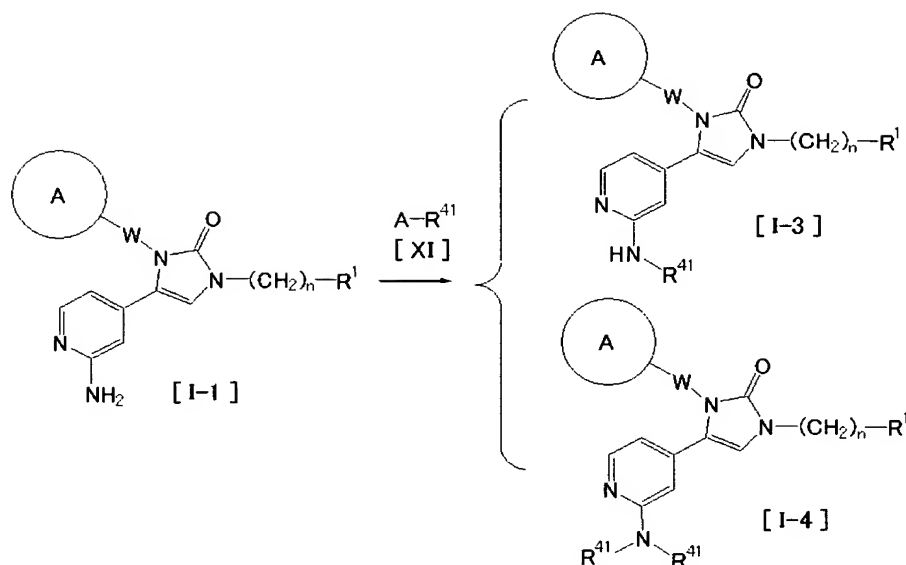


(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-2] とハロゲン化水素とを反応させることで、化合物 [I-1] を製造することができる。ハロゲン化水素としては、フッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素が挙げられるが、このうち、臭化水素がとりわけ好ましい。本反応は、0～150℃、とりわけ60～80℃で好適に進行する。

【0026】

(b 法)



(式中、R⁴¹は置換されていてもよいアルカノイル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキル置換カルボニル、置換されていてもよいフェニル置換カルボニル、または置換されていてもよい複素環式基置換カルボニルを表す。Aはハロゲン原子または水酸基を表す。他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-1] と化合物 [XI] を反応させることで、化合物 [I-3] および化合物 [I-4] を製造することができる。

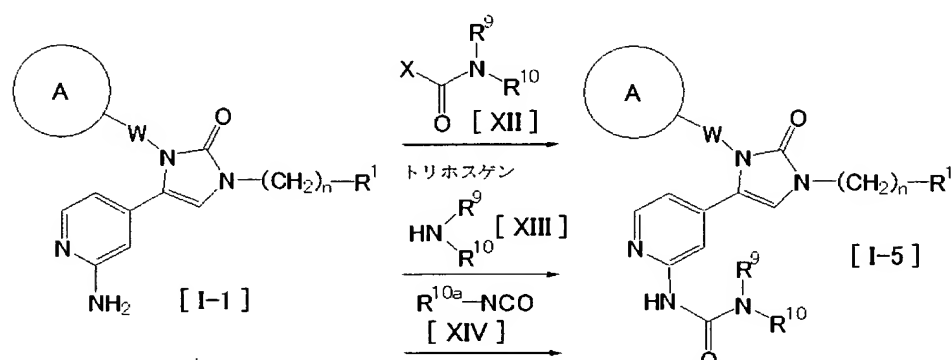
式 [XI] における A がハロゲン原子である場合、本反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF、DMF 等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、ピリジン等が挙げられる。本反応は、-40～100℃、とりわけ-10～30℃で好適に進行する。また、X におけるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、このうち、塩素、臭素がとりわけ好ましい。

式 [XI] における A が水酸基である場合、本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF、DMF 等が挙げられる。縮合剤としては、例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1, 3-

ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩等が挙げられる。本反応は、 $-40 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $-10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

【0027】

(c 法)



(式中、 R^9 および R^{10} は互いに独立して水素原子またはアルキルを表す。 R^{10a} はアルキルを表す。 X はハロゲン原子を表す。他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-1] を、化合物 [XII]、トリホスゲン／化合物 [XIII] または化合物 [XIV] と反応させることで、化合物 [I-5] を製造することができる。

化合物 [I-1] と化合物 [XII] とを、溶媒中で反応させることにより、化合物 [I-5] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF等が挙げられる。式 [XII] の X におけるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、このうち、塩素がとりわけ好ましい。また、本反応は、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

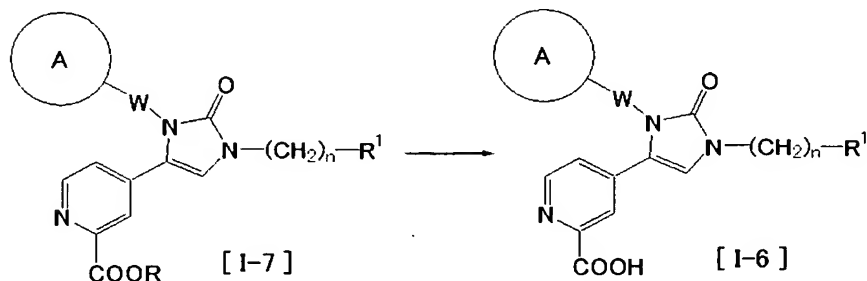
また、化合物 [I-1] とトリホスゲンとを、溶媒中、反応させた後、化合物 [XIII] を反応させることによって、化合物 [I-5] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF等が挙げられる。本反応は、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

また、化合物 [I-1] と化合物 [XIV] を溶媒中で反応させることにより

、 R^9 が水素原子であって R^{10} がアルキルである化合物 [I-5] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、THF、塩化メチレン、クロロホルム等が挙げられる。本反応は、 $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ 、とりわけ $10 \sim 60^\circ\text{C}$ で好適に進行する。

【0028】

(d 法)

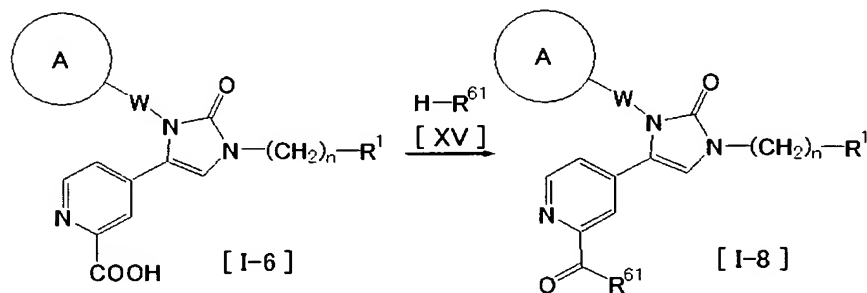


(式中、R はアルキルを表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-7] を常法により加水分解することによって、化合物 [I-6] を製造することができる。

【0029】

(e 法)



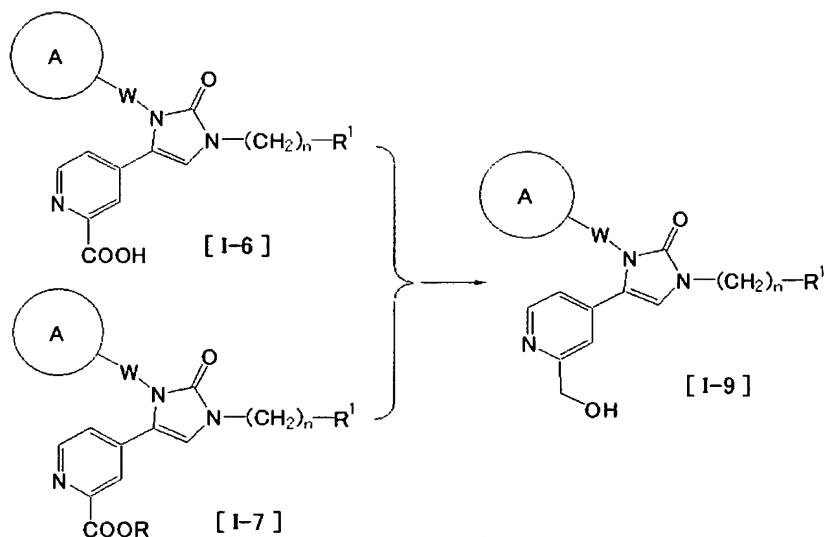
(式中、 R^{61} は置換されていてもよいアミノを表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-6] と化合物 [XV] とを、溶媒中、縮合剤の存在下で反応させることにより、化合物 [I-8] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、DMF、THF 等が挙げられる。縮合剤としては、例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩等が挙げられる。

。本反応は、 $-30 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $0 \sim 70^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

【0030】

(f 法)

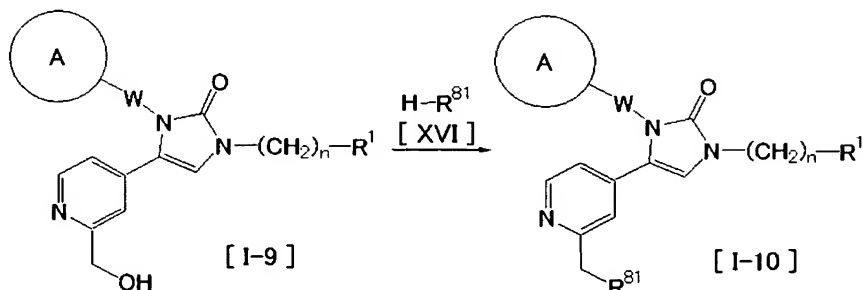


(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-6] または化合物 [I-7] を、溶媒中、還元することにより、化合物 [I-9] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、THF、ジエチルエーテル等が挙げられる。還元剤としては、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等が挙げられる。本反応は、 $-20 \sim 70^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

【0031】

(g 法)



(式中、 R^{81} は置換されていてもよいアミノを表し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [I-9] と化合物 [XVI] とを、溶媒中、塩基および活性化剤の存

在下で反応させることにより、化合物 [I-10] を製造することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、THF、クロロホルム、トルエン等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。活性化剤としては、例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等が挙げられる。本反応は、 $-10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

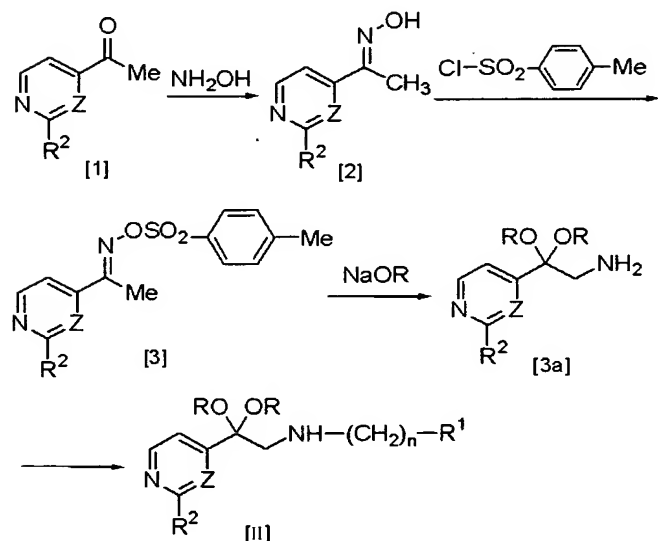
【0032】

上述の [A法] ~ [D法] または (a法) ~ (g法) に従って得られる本発明の化合物 [Ia] は、所望により、薬理的に許容しうる塩に変換することもできる。薬理的に許容しうる塩への変換は、当業者に知られている方法に従って行えばよい。

【0033】

次に、上記方法において用いる原料化合物の製造方法について以下に説明する。

原料化合物 [II] は、例えば、以下のようにして製造することができる。



(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [1] とヒドロキシルアミンから化合物 [2] を製造する反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、エタノール、メタノール等が挙げられる。本反応は、 $0 \sim 1$

5 0℃、とりわけ 6 0～8 0℃で好適に進行する。

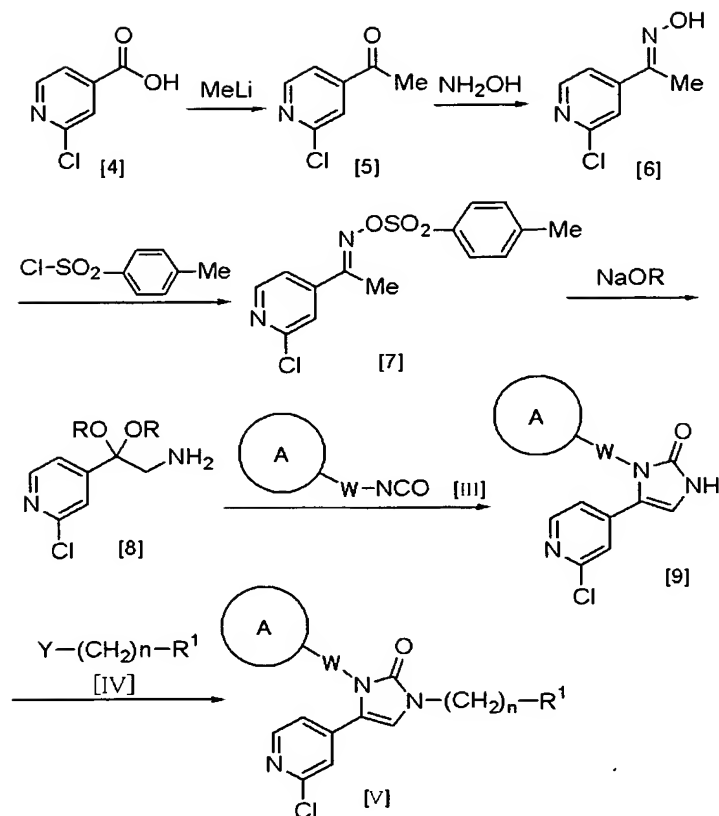
化合物 [2] とトシルクロリドから化合物 [3] を製造する反応は、溶媒中、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF、トルエン等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。本反応は、-2 0～8 0℃、とりわけ 0～3 0℃で好適に進行する。

化合物 [3] から化合物 [3 a] を製造する反応は、溶媒中、化合物 [3] とナトリウムアルコキシドとを反応させた後、酸で処理することにより実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、メタノール、エタノール、ジオキサン、THF、ジメトキシエタン等が挙げられる。酸としては、例えば、塩化水素等が挙げられる。本反応は、-2 0～6 0℃、とりわけ 0～3 0℃で好適に進行する。

化合物 [3 a] から化合物 [I I] を製造する反応は、通常の変元的アルキル化反応を用いて、対応するアルデヒドを反応することで実施することができる (Journal of Organic Chemistry, 61, 3849(1996))。

【0 0 3 4】

原料化合物 [V] は、例えば、以下のようにして製造することができる。



(式中、記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [4] とメチルリチウムから化合物 [5] を製造する反応は、溶媒中で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等が挙げられる。本反応は、 $-90 \sim 0^\circ\text{C}$ 、とりわけ $-60 \sim -40^\circ\text{C}$ で好適に進行する。

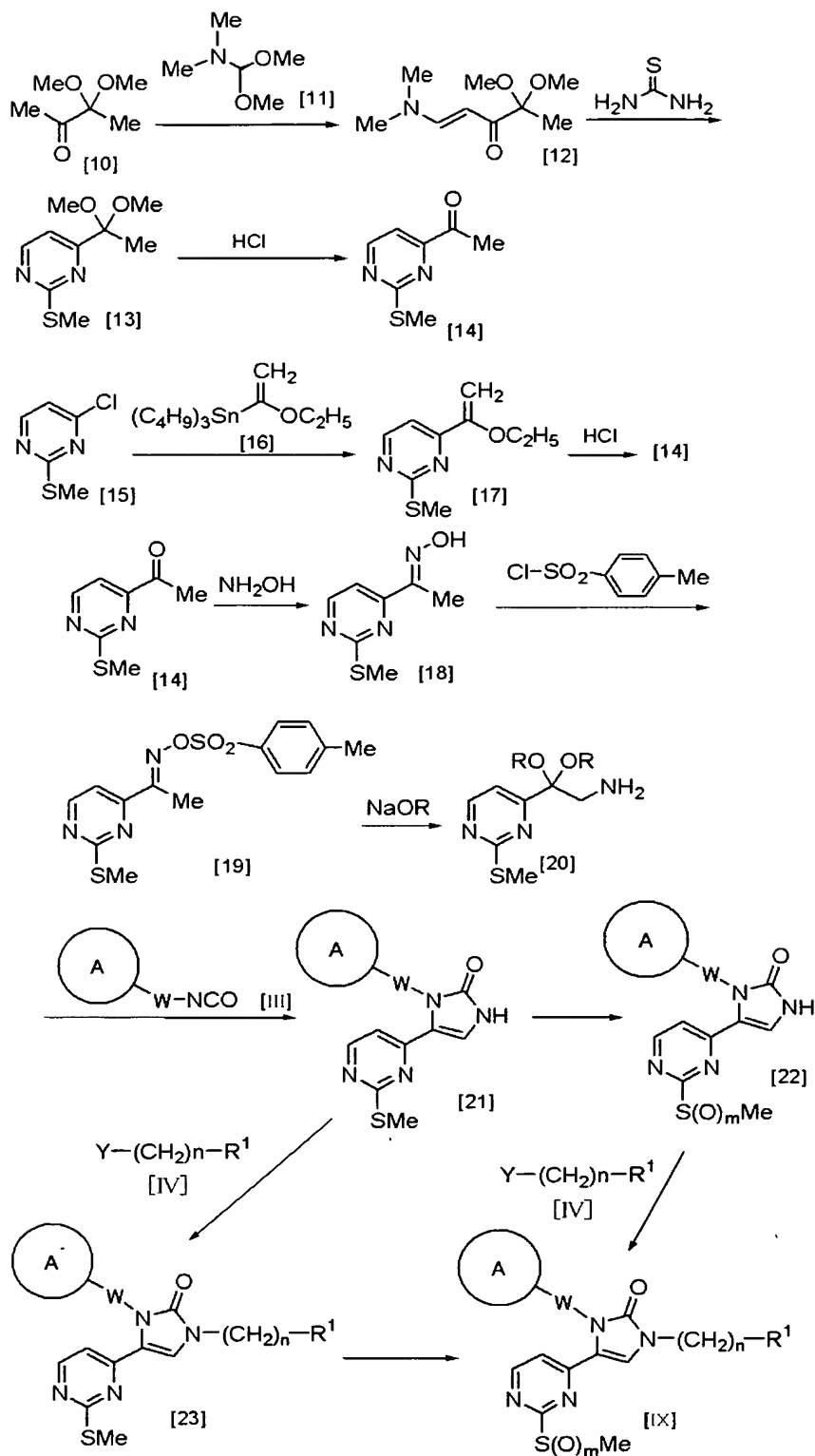
化合物 [5] から化合物 [6] および [7] を経て化合物 [8] を製造する方法は、上述した、化合物 [1] から化合物 [2] および [3] を経て化合物 [I I] を製造する方法と同様にして実施することができる。

化合物 [8] と化合物 [I I I] から化合物 [9] を製造する反応は、上記 [A 法] と同様にして実施することができる。

化合物 [9] と化合物 [I V] から化合物 [V] を製造する反応は、上記 [B 法] と同様にして実施することができる。

【0035】

原料化合物 [I X] は、例えば、以下のようにして製造することができる。



(式中、mは1または2を示し、他の記号は前記と同一の意味を有する。)

化合物 [10] と化合物 [11] から化合物 [12] を製造する反応は、溶媒中または無溶媒で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさ

ない溶媒であればよく、例えば、トルエン、キシレン、ジオキサン等が挙げられる。本反応は、50～150℃、とりわけ80～120℃で好適に進行する。

化合物[12]から化合物[13]を製造する反応は、溶媒中、化合物[12]とチオ尿素とを塩基存在下で反応させた後、アルキル化剤を反応させることにより実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、メタノール、THF、ジオキサン等が挙げられる。塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、カリウム *t*-ブトキシド等が挙げられる。アルキル化剤としては、例えば、ヨウ化メチル、硫酸ジメチル等が挙げられる。本反応は、0～100℃、とりわけ30～70℃で好適に進行する。

化合物[13]から化合物[14]を製造する反応は、溶媒中、酸の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、水、アセトン、THF、ジオキサン等が挙げられる。酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、*p*-トルエンスルホン酸等が挙げられる。本反応は、-10～80℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

化合物[14]は、化合物[15]から化合物[17]を経て製造することもできる。

化合物[15]と化合物[16]から化合物[17]を製造する反応は、溶媒中、触媒の存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、DMF、トルエン、キシレン等が挙げられる。触媒としては、例えば、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロライド、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等が挙げられる。本反応は、50～150℃、とりわけ70～90℃で好適に進行する。

化合物[17]から化合物[14]を製造する反応は、上述した、化合物[13]から化合物[14]を製造する反応と同様にして実施することができる。

化合物[14]から化合物[18]および[19]を経て化合物[20]を製造する方法は、上述した、化合物[1]から化合物[2]および[3]を経て化合物[II]を製造する方法と同様にして実施することができる。

化合物[20]と化合物[III]から化合物[21]を製造する反応は、上

記〔A法〕と同様にして実施することができる。

化合物〔21〕から化合物〔22〕を製造する反応は、溶媒中、酸化剤を用いて実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、水、メタノール、THF、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン等が挙げられる。酸化剤としては、オキソン（商品名、DuPont社製）、3-クロロ過安息香酸、過酸化水素等が挙げられる。本反応は、 $-20 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $-10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で好適に進行する。

化合物〔22〕と化合物〔IV〕から化合物〔IX〕を製造する反応は、上記〔B法〕と同様にして実施することができる。

化合物〔IX〕は、化合物〔21〕から化合物〔23〕を経て製造することもできる。

化合物〔21〕と化合物〔IV〕から化合物〔23〕を製造する反応は、上記〔B法〕と同様にして実施することができる。

化合物〔23〕から化合物〔IX〕を製造する反応は、化合物〔21〕から化合物〔22〕を製造する反応と同様にして実施することができる。

なお、上記の製造において、必要に応じて官能基の保護および脱保護をすることができる。その官能基の保護基としては通常の有機合成化学で使用されるものを使用することができ、その例としては例えば、“プロテクティブ グループ イン オーガニック シンセシス” (“Protective Groups in Organic Synthesis” T. W. Greene, P. M. G. Wuts, John Wiley and Sons 1991) 等に記載のものが挙げられる。保護基の導入、脱保護の条件としては、例えば、同書記載の方法が挙げられる。

【0036】

また、上記の製造において、製造される各化合物および各中間体は、通常の方法、例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル溶媒、酢酸エチル等のエステル溶媒、トルエン等の芳香族溶媒、アセトン等のケトン溶媒、ヘキサン等の炭化水素溶媒、水等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、本発明の有効成分化合物〔

I]、[I a] および [I b] は常法に従って薬学上許容される塩にすることができ、その後再結晶等を行うこともできる。

【0037】

【実施例】

以下、実施例、参考例および実験例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、本明細書において使用される下記略号は、それぞれ下記の通りの意味を表す。

Me : メチル

Et : エチル

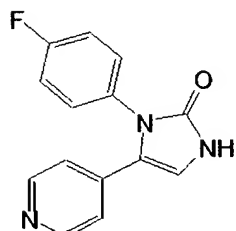
THF : テトラヒドロフラン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

t- : tert-

実施例 1

1-(4-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン

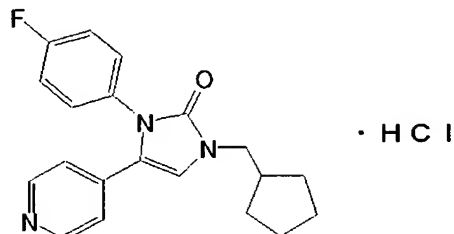


2, 2-ジエトキシ-2-ピリジン-4-イルエチルアミン (参考例 2 で得られる化合物) 3.00 g を THF 30 ml に溶かした溶液を水冷し、4-フルオロフェニルイソシアナート 1.97 g を滴下した。滴下後、反応液を減圧濃縮し、得られた残留物に濃塩酸 30 ml を加えて室温にて終夜攪拌した。水冷した 2N NaOH 水溶液 180 ml に反応液を加えて中和し、析出晶を濾取後、水およびエーテルで洗浄した。60℃にて通風乾燥し、標記化合物 3.10 g を無色結晶として得た。融点: 261℃ (分解)。

【0038】

実施例 2

1-(シクロペンチルメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン・塩酸塩

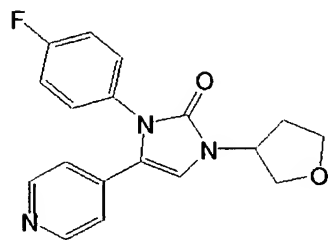


1-(4-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン(実施例1の化合物) 128 mg、シクロペンチルメタノール 61 μ l、トリフェニルホスフィン 197 mg、アゾジカルボン酸ジエチル 295 μ lを塩化メチレン 2.5 mlに溶かし、室温にて24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=19:1)によって精製し、得られた化合物を塩酸で処理し、標記化合物 75 mgを粉末として得た。

【0039】

実施例3

1-(オキソラン-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン

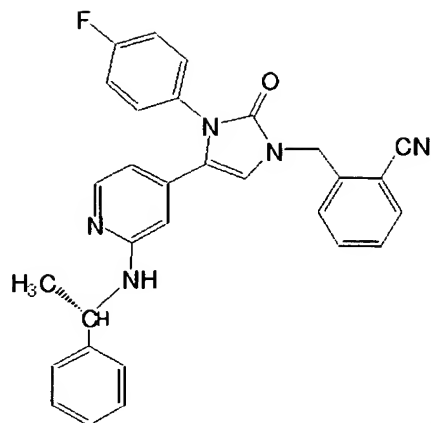


対応原料化合物を、実施例2と同様に処理することにより、標記化合物を得た。融点: 132-134℃。

【0040】

実施例4

1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-[(2-(1-(S)-フェニルエチルアミノ)ピリジン-4-イル)]-4-イミダゾリン-2-オン



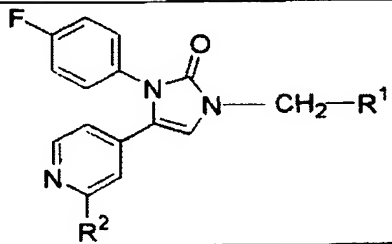
4-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-シアノベンジル)-4-イミダゾリン-2-オン〔参考例1(6)の化合物〕50mg、(S)-(-)- α -メチルベンジルアミン79 μ l、酢酸パラジウム5.5mg、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル15mg、ナトリウム t-ブトキシド17mgをトルエン1mlに懸濁し、窒素気流下、70℃にて18時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトろ過で除去した。ろ液に6N塩酸水を加え、分液後、水層を重曹水でアルカリとした。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、標記化合物38mgを無色粉末として得た。

【0041】

実施例5-12

対応原料化合物を、実施例4と同様に処理することにより、表1の化合物を得た。

【表 1】

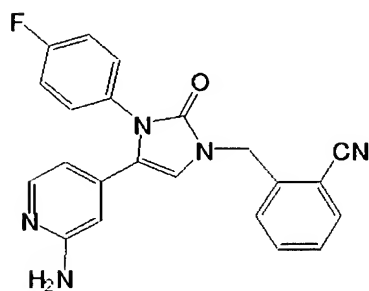
			
実施例	R ¹	R ²	物理恒数等
5	2-シアノフェニル	4-メトキシベンジルアミノ	融点167℃
6	2-シアノフェニル	2-チエニルメチルアミノ	融点171℃
7	2-シアノフェニル	(S)-1-t-ブトキシカルボニル エチルアミノ	融点191-193℃
8	2-シアノフェニル	イソプロピルアミノ	融点170-171℃
9	2-シアノフェニル	アリルアミノ	融点163℃
10**	2-メトキシフェニル	2-ピリジルメチルアミノ	融点248-250℃
11	2-フルオロフェニル	2-(2-ピリジル)エチルアミノ	融点132-134℃
12**	2-トリフルオロメ チルフェニル	2-(2-ピリジル)エチルアミノ	粉末

** : 2 塩酸塩

【0042】

実施例 13

4-(2-アミノピリジン-4-イル)-1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン



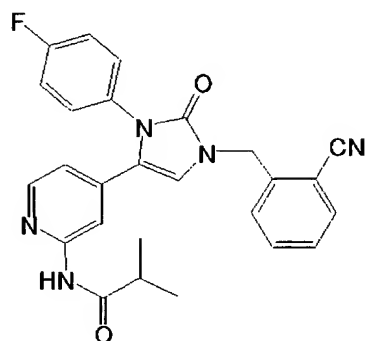
1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-[2-(4-メトキシベンジルアミノ)ピリジン-4-イル]-4-イミダゾリン-2-オン (実施例 5 の化合物) 1.5 g に 25% 臭化水素-酢酸溶液 3 ml を加え、70℃にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を重曹水でアルカリとした。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥

した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、標記化合物 572 mg を無色結晶として得た。融点：182－183℃。

【0043】

実施例 14

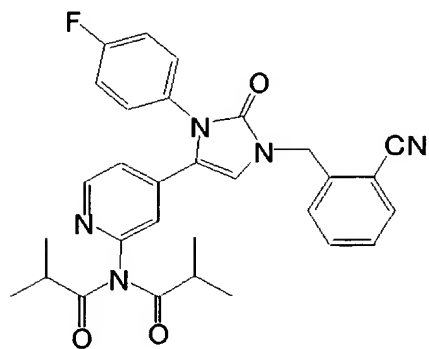
4－（2－N－イソブチロイルアミノピリジン－4－イル）－1－（2－シアノベンジル）－3－（4－フルオロフェニル）－4－イミダゾリン－2－オン



【0044】

実施例 15

4－（2－N，N－ジイソブチロイルアミノピリジン－4－イル）－1－（2－シアノベンジル）－3－（4－フルオロフェニル）－4－イミダゾリン－2－オン



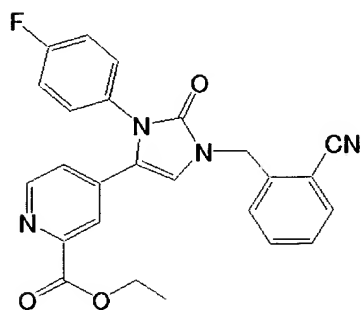
4－（2－アミノピリジン－4－イル）－1－（2－シアノベンジル）－3－（4－フルオロフェニル）－4－イミダゾリン－2－オン（実施例 13 の化合物）50 mg とイソブチロイルクロリド 20 μ l の塩化メチレンの懸濁液を氷冷し、トリエチルアミン 54 μ l を滴下後、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥

した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：アセトン＝20：1）により精製し、標記化合物（実施例14）22mgを無色結晶として、標記化合物（実施例15）10mgを無色結晶として、それぞれ得た。融点：196℃（実施例14）、185－187℃（実施例15）。

【0045】

実施例16

4－（2－エトキシカルボニルピリジン－4－イル）－1－（2－シアノベンジル）－3－（4－フルオロフェニル）－4－イミダゾリン－2－オン

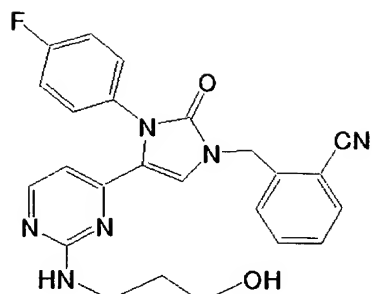


4－（2－クロロピリジン－4－イル）－3－（4－フルオロフェニル）－1－（2－シアノベンジル）4－イミダゾリン－2－オン〔参考例1(6)の化合物〕1g、酢酸パラジウム55mg、1, 1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン137mg、酢酸ナトリウム608mgをエタノール20mlに懸濁し、一酸化炭素雰囲気下、80℃にて12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して酢酸エチルに懸濁し、活性炭処理後、ろ過した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）にて精製し、標記化合物887mgを無色結晶として得た。融点：164℃。

【0046】

実施例17

1－（2－シアノベンジル）－3－（4－フルオロフェニル）－4－〔2－（3－ヒドロキプロピルアミノ）ピリミジン－4－イル〕－4－イミダゾリン－2－オン



1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン(参考例6(2)または参考例7(2)の化合物) 70 mg、3-アミノプロパノール 60.6 mg、ジオキサン 2 ml の混合物を 80℃ で 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=19:1)により精製後、エーテルより結晶化して、標記化合物 44.6 mg を得た。融点: 166-167℃。

【0047】

実施例 18-24

対応原料化合物を、実施例 17 と同様に処理することにより、表 2 の化合物を得た。

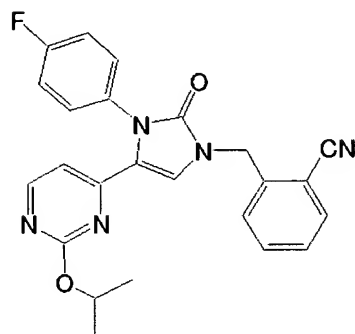
【表 2】

実施例	R ¹	R ²	物理恒数等
18	2-シアノフェニル	2-フリルメチルアミノ	融点174-175℃
19	2-シアノフェニル	3-メトキシプロピルアミノ	融点168-169℃
20	2-シアノフェニル	イソブチルアミノ	融点145-146℃
21	2-シアノフェニル	アリルアミノ	融点189-190℃
22	2-シアノフェニル	4-ヒドロキシブチルアミノ	融点166-167℃
23	2-メトキシフェニル	イソプロピルアミノ	融点171-172℃
24	2-フルオロフェニル	イソプロピルアミノ	融点120-122℃

【0048】

実施例 25

1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-イソプロポキシピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン



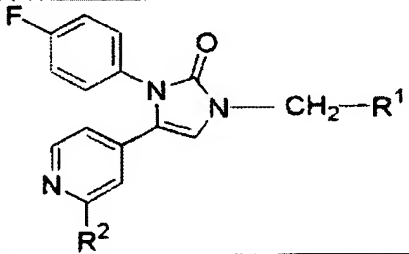
1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン (参考例 6 (2) または参考例 7 (2) の化合物) 100 mg をイソプロパノール 5 ml に懸濁し、水素化ナトリウム 26.3 mg を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液、重曹水を順次加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 30 : 1) により精製して、標記化合物 68 mg を粉末として得た。

【0049】

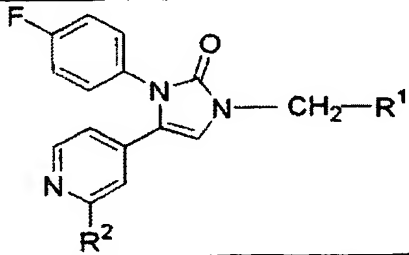
実施例 26 ~ 79

参考例 1 (5) の化合物と対応原料化合物を、実施例 2 または参考例 1 (6) と同様の方法で N-アルキル化し、続いて実施例 4 と同様の方法でアミノ化することによって、表 3 ~ 6 に記載の化合物を得た。

【表 3】

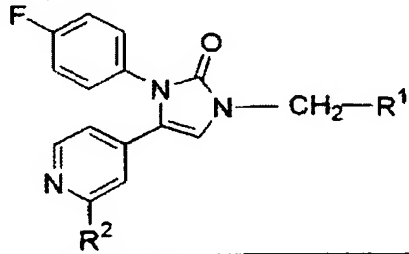
			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
26	2-シアノフェニル	ベンジルアミノ	476
27	2-シアノフェニル	シクロプロピルアミノ	426
28	2-シアノフェニル	2-フリルメチルアミノ	466
29	2-シアノフェニル	2-ピリジルメチルアミノ	477
30	2-シアノフェニル	シクロペンチルアミノ	454
31	2-シアノフェニル	4-クロロベンジルアミノ	510
32	2-シアノフェニル	2-メトキシベンジルアミノ	506
33	2-シアノフェニル	3-メトキシベンジルアミノ	506
34	2-シアノフェニル	3-ピリジルメチルアミノ	477
35	2-シアノフェニル	2-メチルピリジン-4-イルメチルアミノ	491
36	2-シアノフェニル	2-(2-ピリジル)-エチルアミノ	491
37	2-シアノフェニル	(4-メチル-1-ピペラジニル)アミノ	484
38	2-シアノフェニル	3-メトキシプロピルアミノ	458
39	2-シアノフェニル	3-プロポキシプロピルアミノ	486

【表 4】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
40	2-シアノフェニル	シクロプロピルメチルアミノ	440
41	2-シアノフェニル	3-イソプロポキシプロピルアミノ	486
42	2-フルオロフェニル	2-ピリジルメチルアミノ	470
43**	2-トリフルオロメチルフェニル	2-ピリジルメチルアミノ	520
44	2-シアノフェニル	イソブチルアミノ	442
45	2-シアノフェニル	2-エトキシエチルアミノ	458
46	2-トリフルオロメチルフェニル	イソプロピルアミノ	471
47	2-フルオロフェニル	イソプロピルアミノ	421
48	2-メトキシフェニル	イソプロピルアミノ	433
49	2-フルオロフェニル	イソブチルアミノ	435
50	2-メトキシフェニル	イソブチルアミノ	447
51	2-シアノフェニル	t-ブチルアミノ	442
52	2-シアノフェニル	4-テトラヒドロピラニルアミノ	470
53	2-シアノフェニル	(S)-1-(2-ピリジル)エチルアミノ	491

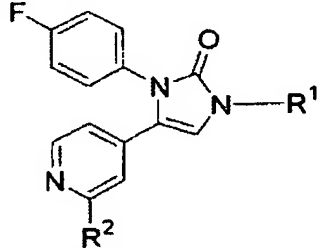
** : 2 塩酸塩

【表 5】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
54	2-フルオロフェニル	trans-4-ヒドロキシシクロ ヘキシルアミノ	477
55	4-メトキシフェニル	イソプロピルアミノ	433
56	2-シアノフェニル	trans-4-ヒドロキシシクロ ヘキシルアミノ	484
57	4-メトキシフェニル	(S)-1-(2-ピリジル)エチル アミノ	495
58	2-フルオロフェニル	4-メトキシベンジルアミノ	499
59	cis-4-メトキシメト キシシクロヘキシル	イソブチルアミノ	483
60	cis-4-メトキシメト キシシクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロ ヘキシルアミノ	524
61	cis-4-メトキシメト キシシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	469
62	2-フルオロフェニル	(1-メチル-4-ピペリジル)ア ミノ	476
63	2-フルオロフェニル	(1-t-ブトキシカルボニル -4-ピペリジル)アミノ	562
64	2-シアノフェニル	(1-メチル-4-ピペリジル)ア ミノ	483
65*	シクロペンチル	イソプロピルアミノ	395
66	シクロペンチル	trans-4-ヒドロキシシクロ ヘキシルアミノ	451
67*	4-テトラヒドロピラ ニル	イソプロピルアミノ	411

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

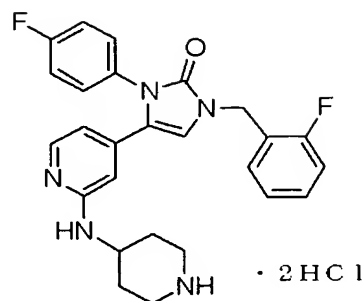
【表 6】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
68*	4-テトラヒドロピラニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	467
69	2-メトキシエチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	427
70	メトキシメチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	413
71	メトキシメチル	イソプロピルアミノ	357
72	メチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	383
73*	エチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	397
74	イソプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	411
75**	イソプロピル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	410
76*	イソプロピル	trans-4-アセチルアミノ-シクロヘキシルアミノ	452
77*	N-イソプロピルカルバモイルメチル	イソプロピルアミノ	412
78**	イソプロピル	trans-4-ジメチルアミノ-シクロヘキシルアミノ	438
79**	イソプロピル	trans-4-カルバモイルメチルアミノ-シクロヘキシルアミノ	467

*: 1 塩酸塩 ; **: 2 塩酸塩

【0050】

実施例 80

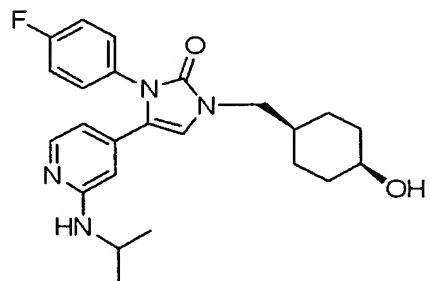


実施例 6 3 の化合物 1 4 6 m g に酢酸エチル 0. 2 m l、4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 1. 7 m l を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え粉末を濾取して、標題化合物 1 2 8 m g を得た。

MS 462 ($[M+H]^+$)

【 0 0 5 1 】

实施例 8 1



実施例 6 1 の化合物 1 4 8 m g をメタノール 2 m l に溶解し濃塩酸 1 m l を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、4 N N a O H 水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。乾燥、濃縮後、ジエチルエーテルおよびジイソプロピルエーテルを加えて粉末を濾取して、標記化合物 5 8 m g を得た。

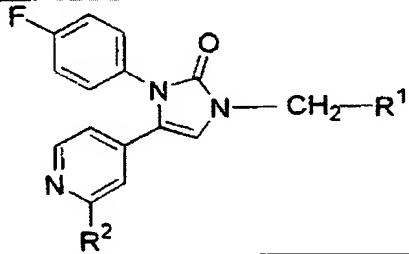
MS 425 ($[M+H]^+$)

【0052】

実施例 82 ~ 107

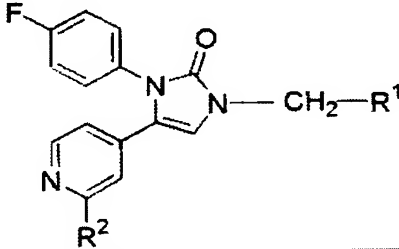
上記実施例 26～79 の化合物またはそれと同様の方法で得られた対応原料化合物を、実施例 80 または実施例 81 と同様に処理することにより、表 7～9 の化合物を得た。

【表 7】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
82**	4-ピペリジル	イソプロピルアミノ	410
83**	2-シアノフェニル	4-ピペリジルアミノ	469
84	cis-4-ヒドロキシ シクロヘキシル	イソブチルアミノ	439
85**	cis-4-アミノシク ロヘキシル	イソプロピルアミノ	424
86**	cis-4-アミノシク ロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘ キシルアミノ	480
87	cis-4-ヒドロキシ シクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘ キシルアミノ	481
88	cis-4-ヒドロキシ シクロヘキシル	(1-メチル-4-ピペリジル)ア ミノ	480
89	trans-4-アミノシク ロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘ キシルアミノ	480
90**	4-ピペリジル	イソブチルアミノ	424
91**	4-ピペリジル	trans-4-ヒドロキシシクロヘ キシルアミノ	466
92**	trans-4-アミノシク ロヘキシル	イソブチルアミノ	438
93**	cis-4-アミノシク ロヘキシル	イソブチルアミノ	438
94***	cis-4-アミノシク ロヘキシル	4-ピペリジルアミノ	465

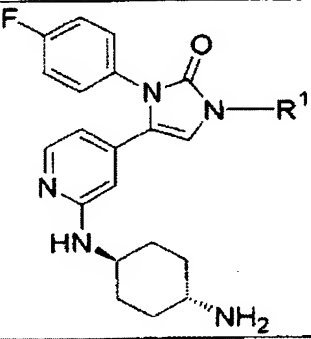
** : 2 塩酸塩 ; *** : 3 塩酸塩

【表 8】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
95**	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル	4-ピペリジルアミノ	466
96***	trans-4-アミノシクロヘキシル	4-ピペリジルアミノ	465
97**	trans-4-アミノシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	424
98**	2-フルオロフェニル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	476
99**	2-シアノフェニル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	483
100*	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	425
101*	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	イソブチルアミノ	439
102*	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	481
103	1-ヒドロキシシクロプロピル	イソプロピルアミノ	383
104*	1-ヒドロキシシクロプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	439

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩; ***: 3 塩酸塩

【表 9】

		
実施例	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
105	メトキシメチル	412
106**	2-メトキシエチル	426
107**	エチル	396

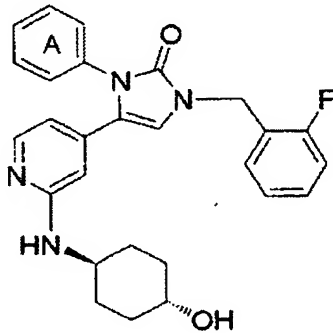
** : 2 塩酸塩

【0053】

実施例 108 ~ 126

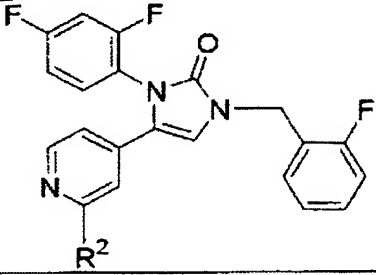
参考例 8 の化合物と対応イソシアナートを実施例 1 と同様に反応させて環化し、さらに対応アミンを実施例 4 と同様に反応させることにより、表 10 および表 11 の化合物を得た。

【表 10】

		
実施例	環 A	MS ([M+H] ⁺)
108	フェニル	459
109*	2-フルオロフェニル	477
110*	3-フルオロフェニル	477
111*	3,4-ジフルオロフェニル	495
112*	2,4-ジフルオロフェニル	495
113*	4-クロロフェニル	493
114*	4-メチルフェニル	473
115*	4-メトキシフェニル	489
116*	3-メトキシフェニル	489
117*	4-フルオロベンジル	491
118*	3-トリフルオロメチルフェニル	527
119*	3-クロロフェニル	493
120*	3-メチルフェニル	473
121*	4-フルオロ-3-メトキシフェニル	507
122*	3-ヒドロキシフェニル	475
123*	2-チエニル	465

*: 1 塩酸塩

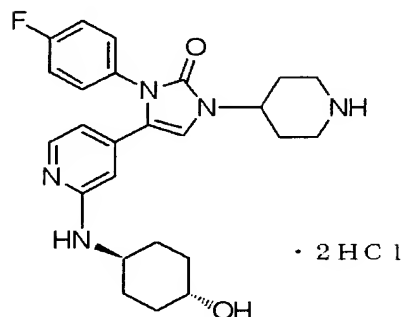
【表 11】

		
実施例	R ²	MS ([M+H] ⁺)
124*	イソプロピルアミノ	439
125*	イソブチルアミノ	453
126**	(1-メチル-4-ピペリジル)アミノ	494

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0054】

実施例 127



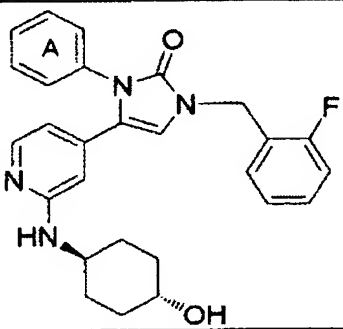
参考例 9 の化合物を実施例 4 と同様にしてアミノ化し、次いで実施例 80 と同様にして処理することにより、標題化合物を得た。MS 452 ([M+H]⁺)

【0055】

実施例 128 ~ 141

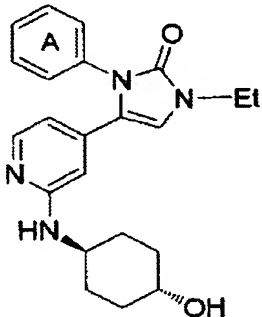
参考例 8 または参考例 10 の化合物と対応原料化合物とを実施例 4 と同様にしてアミノ化し、次いで実施例 1 と同様にして対応イソシアナートと処理して環化することにより、表 12 および表 13 の化合物を得た。

【表 12】

		
実施例	環 A	MS ([M+H] ⁺)
128*	3-アミノ-4-フルオロフェニル	492
129*	3-アミノフェニル	474
130*	3-ヒドロキシメチルフェニル	489
131*	2-アミノフェニル	474
132*	2-ニトロフェニル	504
133*	4-フルオロ-2-ニトロフェニル	522
134*	2-シアノフェニル	484
135*	3,5-ジフルオロフェニル	495
136*	2-カルバモイルフェニル	502

*: 1 塩酸塩

【表 13】

		
実施例	環 A	MS ([M+H] ⁺)
137*	3-クロロフェニル	413
138*	3-メチルフェニル	393
139*	3,4-ジフルオロフェニル	415
140*	4-クロロフェニル	413
141*	2-シアノフェニル	404

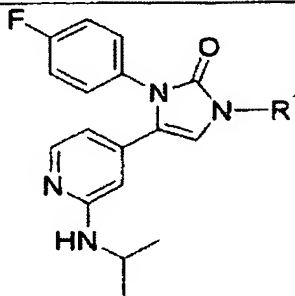
*: 1 塩酸塩

【0056】

実施例 142 ~ 156

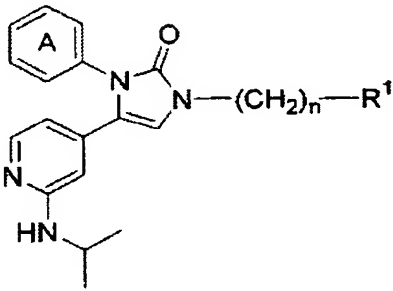
参考例 11 の化合物と対応原料化合物を参考例 8 と同様にして N-アルキル化し、次いで実施例 1 と同様にして対応イソシアナートと処理して環化することにより、表 14 および表 15 の化合物を得た。

【表 14】

		
実施例	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
142*	4-テトラヒドロピラニル	397
143**	1-メチル-4-ピペリジル	410
144*	シクロヘキシル	395
145*	シクロペンチル	381
146*	シクロブチル	367
147*	4-ピペリジル	396

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【表 15】

				
実施例	環 A	n	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
148*	フェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	407
149*	3-フルオロフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	425
150*	3-クロロフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	441
151*	3-メチルフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	421
152*	3-メトキシフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	437
153*	2,4-ジフルオロフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	443
154*	3,4-ジフルオロフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	443
155*	4-クロロフェニル	1	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル	441
156*	2-カルバモイルフェニル	0	イソプロピル	380

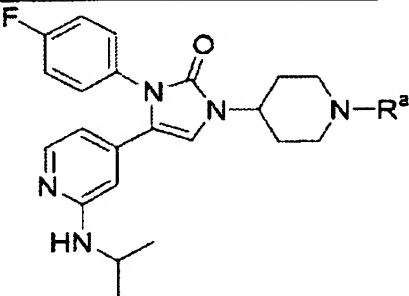
*: 1 塩酸塩

【0057】

実施例 157～161

実施例 147 の化合物を用いて、実施例 14 と同様に対応原料化合物と反応してアシル化することで、表 16 の実施例 157 および 158 の化合物を得た。また、実施例 147 の化合物を用いて、参考例 10 と同様に対応原料化合物と反応して N-アルキル化することで、表 16 の他の化合物を得た。なお、実施例 160 の化合物の合成では、対応原料化合物としてプロモ酢酸 t-ブチルを用い、反応後、実施例 80 と同様の条件でエステルを加水分解した。

【表 16】

		
実施例	R ^a	MS ([M+H] ⁺)
157*	アセチル	438
158*	エトキシカルボニル	468
159**	カルバモイルメチル	453
160**	カルボキシメチル	454
161**	N-メチルカルバモイルメチル	467

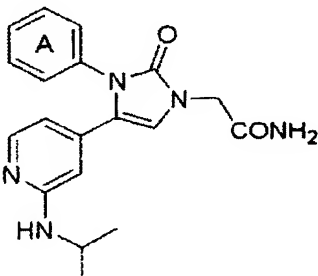
*: 1 塩酸塩 ; **: 2 塩酸塩

【0058】

実施例 162 ~ 168

参考例 11 の化合物を用いて、参考例 10 と同様に対応原料化合物と反応して N-アルキル化し、続いて実施例 1 と同様にして環化することで、表 17 の化合物を得た。

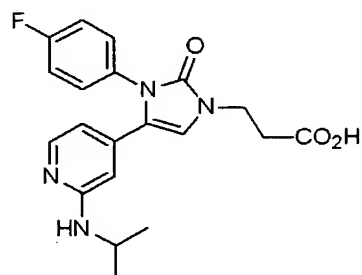
【表 17】

		
実施例	環 A	MS ([M+H] ⁺)
162*	3-フルオロフェニル	370
163*	3-クロロフェニル	386
164*	3-メチルフェニル	366
165*	3-トリフルオロメチルフェニル	420
166*	フェニル	352
167*	2,4-ジフルオロフェニル	388
168*	4-クロロフェニル	386

*: 1 塩酸塩

【0059】

実施例 169

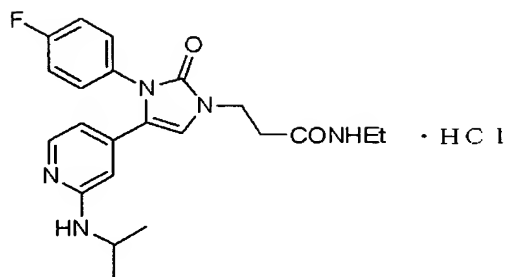


参考例 12 の化合物 2. 12 g を実施例 1 と同様にして環化し、同時に t-ブチルエステルを加水分解することで、標題化合物 1. 28 g を得た。

MS 385 ([M+H]⁺)

【0060】

実施例 170



(1) 実施例 169 の化合物 100 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 48 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 60 mg、塩化メチレン 1 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に 2 N エチルアミン-THF 溶液 1 ml を加え室温で終夜攪拌した。反応液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られる残渣にジエチルエーテルを加えて無色結晶を濾取した。

(2) (1) で得られた化合物をクロロホルム-メタノールの混合溶媒 2 ml に溶かし、4 N 塩酸-酢酸エチル 0.2 ml を加えた後、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて濾取することにより、標題化合物 75 mg を得た。

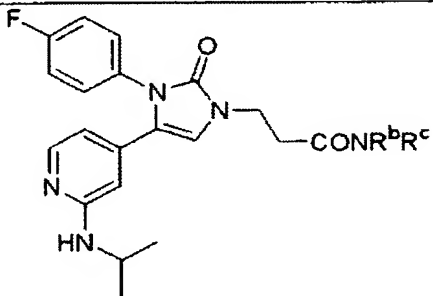
MS 412 ($[M+H]^+$)

【0061】

実施例 171 ~ 173

実施例 169 の化合物を実施例 170 と同様にして対応アミンと反応させることで、表 18 の化合物を得た。

【表 18】

		
実施例	NR ^b R ^c	MS ($[M+H]^+$)
171*	アミノ	384
172*	メチルアミノ	398
173*	ジメチルアミノ	412

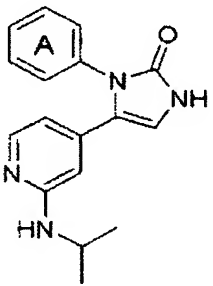
*: 1 塩酸塩

【0062】

実施例 174 ~ 178

参考例 11 の化合物を実施例 1 と同様に対応イソシアナートと反応させることによって、表 19 の化合物を得た。

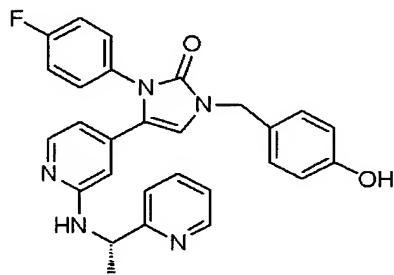
【表 19】

		
実施例	環 A	MS ([M+H] ⁺)
174*	3,4-ジフルオロフェニル	331
175*	4-メトキシフェニル	325
176*	3-トリフルオロメチルフェニル	363
177*	3-クロロフェニル	329
178*	3-メチルフェニル	309

*: 1 塩酸塩

【0063】

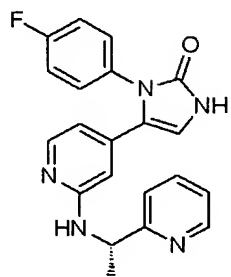
実施例 179



実施例 57 の化合物 490 mg を 25% HBr-酢酸溶液 5 ml に加え、70℃にて 15 時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、重曹水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色粉末として標題化合物 237 mg を得た。MS 482 ([M+H]⁺)

【0064】

実施例 180



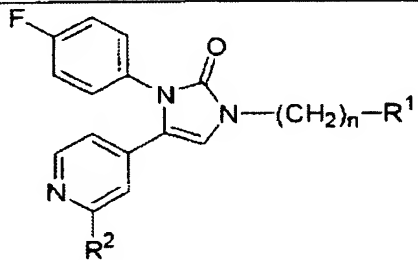
実施例 179 の化合物 200 mg に 25% HBr-酢酸溶液 2 ml を加え、80℃にて3日間加熱攪拌した。反応液を冷却後、重曹水を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色粉末として標題化合物 71 mg を得た。MS 376 ($[M+H]^+$)

【0065】

実施例 181～183

実施例 55 の化合物を用いて、実施例 179 および実施例 180 と同様にして反応することで、表 20 の実施例 181 および実施例 182 の化合物を得た。また、実施例 55 と同様にして、イソブチルアミノ基を有する対応化合物を合成し、続いて実施例 180 と同様にして反応することで、実施例 183 の化合物を得た。

【表 20】

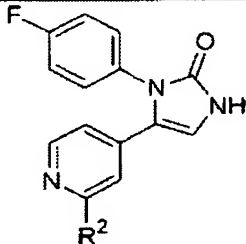
				
実施例	R ¹	n	R ²	MS ($[M+H]^+$)
181	4-ヒドロキシフェニル	1	イソプロピルアミノ	419
182	水素原子	0	イソプロピルアミノ	313
183	水素原子	0	イソブチルアミノ	327

【0066】

実施例 184 および 185

実施例 70 の化合物または実施例 105 の化合物を用いて、実施例 179 と同様の条件（HBr-酢酸の代わりに濃塩酸を使用した）で反応することで、表 21 の化合物を得た。

【表 21】

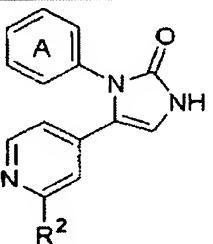
		
実施例	R ²	MS ([M+H] ⁺)
184	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	369
185	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	368

【0067】

実施例 186 ~ 197

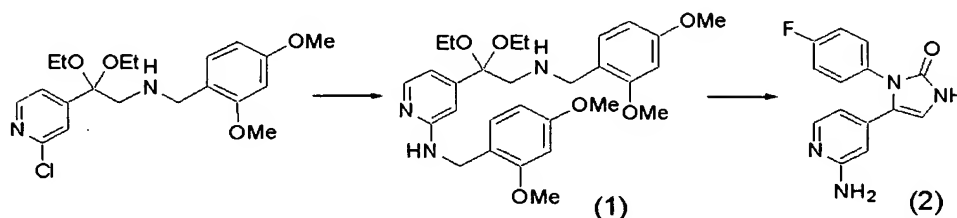
参考例 13 の化合物を実施例 4 と同様にしてアミノ化し、次いで実施例 1 と同様に対応イソシアナートと反応させ、必要に応じて常法に従ってアセチル化することによって、表 22 の化合物を得た。

【表 22】

			
実施例	環 A	R ²	MS ([M+H] ⁺)
186	3-フルオロフェニル	イソブチルアミノ	327
187	3-フルオロフェニル	イソプロピルアミノ	313
188	2,4-ジフルオロフェニル	イソプロピルアミノ	331
189	2-フルオロフェニル	イソプロピルアミノ	313
190	2,4-ジフルオロフェニル	イソブチルアミノ	345
191	3-メトキシフェニル	イソプロピルアミノ	325
192	フェニル	イソプロピルアミノ	295
193	2-フルオロフェニル	trans-4-アセトキシシクロヘキシルアミノ	411
194	3-フルオロフェニル	trans-4-アセトキシシクロヘキシルアミノ	411
195	2,4-ジフルオロフェニル	trans-4-アセトキシシクロヘキシルアミノ	429
196	フェニル	trans-4-アセトキシシクロヘキシルアミノ	393
197	3-メトキシフェニル	trans-4-アセトキシシクロヘキシルアミノ	423

【0068】

実施例 198



参考例 13 の化合物 6. 30 g を実施例 4 と同様にして 2, 4-ジメトキシベンジルアミンと反応させることで、化合物 (1) を得た。次いで、化合物 (1) を実施例 1 と同様に処理することにより、化合物 (2) 744 mg を得た。

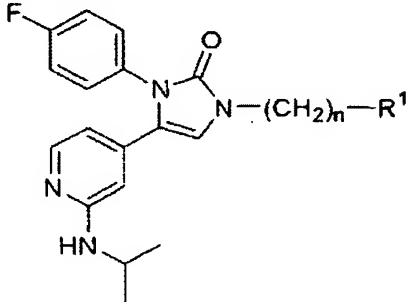
MS 271 ($[M+H]^+$)

【0069】

実施例 199～221

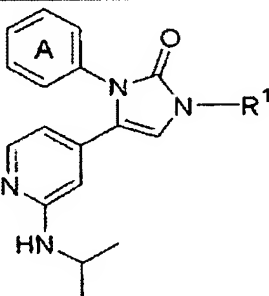
実施例 182、実施例 192、実施例 189、実施例 187 または実施例 188 の化合物を、参考例 1 (6) と同様にして対応ハライドと反応させてアルキル化することで、表 23 および表 24 の化合物を得た。なお、実施例 211 の化合物はアミノ基を *t*-ブトキシカルボニルで保護して反応し、実施例 80 と同様にして脱保護することで合成した。また、実施例 214 の化合物は、実施例 213 の化合物を実施例 81 と同様にしてメトキシメチル基を脱離させることで合成した。

【表 23】

			
実施例	n	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
199*	0	メチル	327
200	0	3-ヒドロキシプロピル	371
201	0	ブチル	369
202*	0	2-メトキシエチル	371
203*	0	カルバモイルメチル	370
204	0	エチル	341
205*	0	イソプロピル	355
206*	1	シクロブチル	381
207*	0	イソブチル	369
208*	0	シアノメチル	352
209*	0	イソペンチル	383
210*	1	シクロプロピル	367
211**	0	3-アミノプロピル	370
212*	0	プロピル	355
213	0	2-メトキシメトキシエチル	401
214*	0	2-ヒドロキシエチル	357
215*	0	1-カルバモイルエチル	384

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【表 24】

			
実施例	環 A	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
216	フェニル	エチル	323
217	2-フルオロフェニル	エチル	341
218	3-フルオロフェニル	エチル	341
219*	2,4-ジフルオロフェニル	エチル	359
220	フェニル	メトキシメチル	339
221	2,4-ジフルオロフェニル	メトキシメチル	375

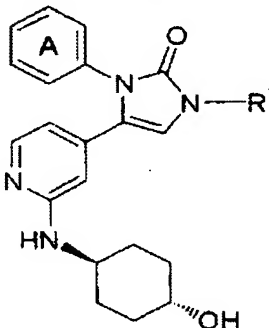
*: 1 塩酸塩

【0070】

実施例 222 ~ 225

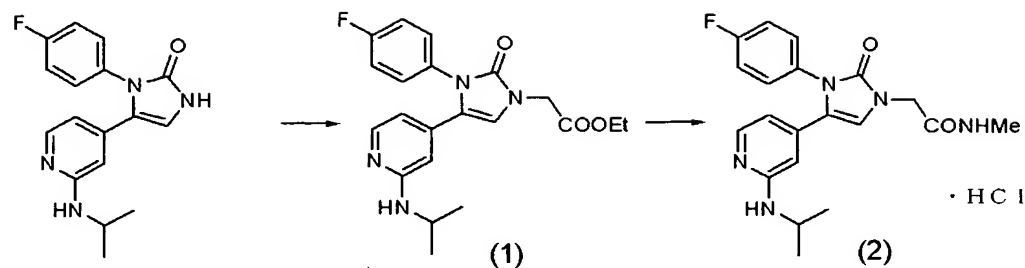
実施例 192 と同様にして得られる対応原料化合物を、参考例 1 (6) と同様にして対応ハライドと反応させてアルキル化することで、表 25 の化合物を得た。

【表 25】

			
実施例	環 A	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
222	3-フルオロフェニル	エチル	397
223	2,4-ジフルオロフェニル	エチル	415
224	3-メトキシフェニル	エチル	409
225	2,4-ジフルオロフェニル	メトキシメチル	431

【 0 0 7 1 】

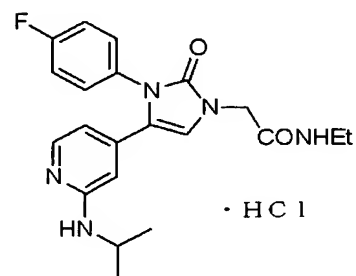
实施例 226



実施例 182 の化合物を、参考例 1 (6) と同様にして対応ハライドと反応させてアルキル化することで化合物 (1) を合成した。化合物 (1) 226 mg、1 N NaOH 水溶液 1.1 ml、エタノール 1.1 ml の混合物を室温にて 3 時間攪拌した。1 N 塩酸で中和し、析出した結晶を濾取することにより、対応するカルボン酸 184 mg を得た。このうちの 148 mg を実施例 170 と同様にしてメチルアミンと反応させることにより、化合物 (2) 96 mg を得た。MS 384 ($[M+H]^+$)

【0072】

实施例 227



実施例 226 (1) の化合物を、実施例 226 (2) と同様にしてエチルアミンと反応させることで、標題化合物を得た。MS 398 ($[M+H]^+$)

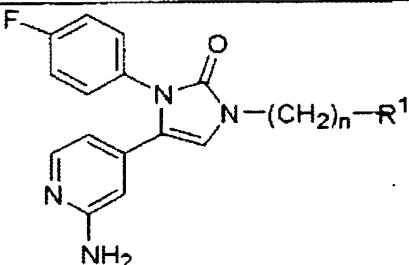
【0073】

实施例 2 2 8、实施例 2 2 9

参考例 1 (5) の化合物を参考例 1 (6) と同様にして対応化合物と反応させ、続いて実施例 5 および実施例 13 と同様に処理することにより、表 26 の化合物を得た。なお、実施例 229 の化合物は、4-メトキシベンジルの代わりに 2,4-ジメトキシベンジルを用い、濃塩酸/THF (70℃) で脱保護すること

で合成した。

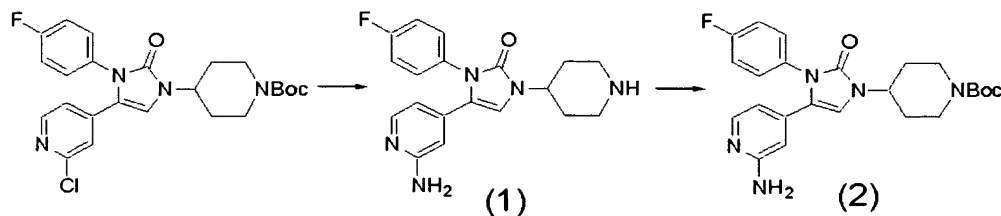
【表 26】

			
実施例	n	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
228	1	2-フルオロフェニル	379
229	0	イソプロピル	313

*: 1 塩酸塩

【0074】

実施例 230



参考例 9 の化合物 1. 5 g を、実施例 229 と同様に 2, 4-ジメトキシベンジルアミンと反応し、脱保護することで、化合物 (1) 707 mg を得た。この化合物 (1) 707 mg を THF 7 ml に溶かし、Boc₂O 410 mg を加えて室温で 30 分間攪拌した。減圧濃縮後、ジエチルエーテルを加えて濾取することにより、化合物 (2) 770 mg を無色結晶として得た。

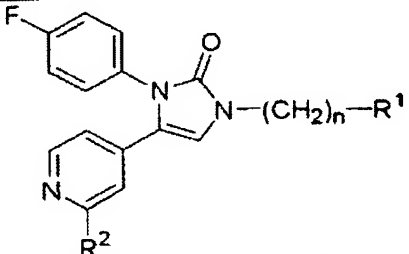
MS 454 ([M+H]⁺)

【0075】

実施例 231～242

実施例 13、実施例 228～230 の化合物を用い、実施例 14 と同様に酸ハライドと反応させ、必要に応じて実施例 80 と同様に t-ブトキシカルボニルを脱離させることで、表 27 の化合物を得た。

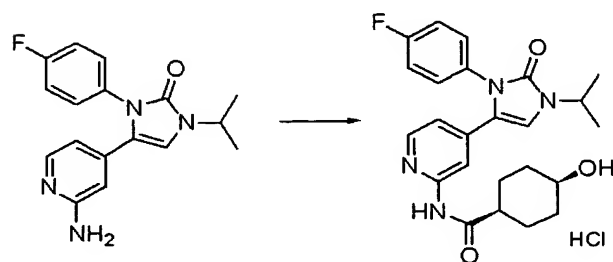
【表 27】

				
実施例	n	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
231	1	2-シアノフェニル	アセチルアミノ	428
232	1	2-シアノフェニル	2-ピリジルカルボニルアミノ	491
233	1	2-フルオロフェニル	アセチルアミノ	421
234	1	2-フルオロフェニル	プロピオニルアミノ	435
235	1	2-フルオロフェニル	イソブチリルアミノ	449
236	1	2-フルオロフェニル	メトキシカルボニルアセチルアミノ	479
237	1	2-フルオロフェニル	3-メトキシプロピオニルアミノ	465
238	1	2-フルオロフェニル	シクロプロピルカルボニルアミノ	447
239*	0	イソプロピル	シクロプロピルカルボニルアミノ	381
240*	0	イソプロピル	シクロペンチルカルボニルアミノ	409
241**	0	4-ピペリジル	イソブチリルアミノ	424
242**	0	4-ピペリジル	シクロプロピルカルボニルアミノ	422

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0076】

実施例 243



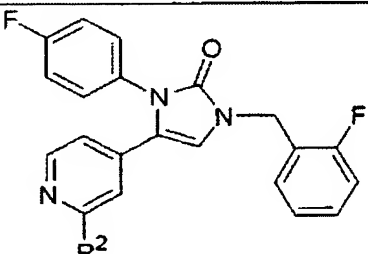
Cis-4-(メトキシメトキシ)シクロヘキサノカルボン酸 4.5 g をアセトニトリル 45 ml に溶かし、1, 1'-カルボニルジイミダゾール 3.73 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。実施例 229 の化合物 4.07 g およびアセトニトリル 45 ml を加え、4 日間加熱還流した。反応液に水および重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物にメタノール 50 ml を加えて 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しアミド体を得た。本化合物を実施例 81 と同様に処理することにより、標記化合物 5.26 g を得た。MS 439 ($[M+H]^+$)

【0077】

実施例 244～263

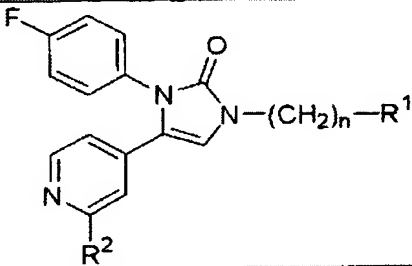
実施例 228～230 の化合物を用い、実施例 243 と同様に対応カルボン酸と反応させ、必要に応じて実施例 80 と同様に t-ブトキシカルボニルを脱離させることで、表 28 および表 29 の化合物を得た。

【表 28】

		
実施例	R ²	MS ($[M+H]^+$)
244	(アセチルアミノ)アセチルアミノ	478
245**	(S)-2-アミノ-プロピオニルアミノ	450
246**	(S)-2-メチルアミノ-プロピオニルアミノ	464
247**	(S)-2-アミノ-3-メトキシ-プロピオニルアミノ	480
248**	3-アミノ-プロピオニルアミノ	450
249**	(S)-2-ピロリジニルカルボニルアミノ	476
250**	cis-4-アミノ-シクロヘキシルカルボニルアミノ	504
251**	4-ピペリジルカルボニルアミノ	490
252	3-アセチルアミノ-プロピオニルアミノ	492
253	(1-アセチル-4-ピペリジル)カルボニルアミノ	532

** : 2 塩酸塩

【表 29】

				
実施例	n	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
254	1	2-フルオロ フェニル	(S)-5-オキソピロリジン-2- イルカルボニルアミノ	490
255*	1	2-フルオロ フェニル	cis-4-ヒドロキシ-シクロヘ キシルカルボニルアミノ	505
256	1	2-フルオロ フェニル	cis-4-アセチルアミノ-シク ロヘキシルカルボニルアミノ	546
257	1	2-フルオロ フェニル	(S)-1-アセチルピロリジン -2-イルカルボニルアミノ	518
258**	1	2-フルオロ フェニル	trans-4-アミノ-シクロヘキ シルカルボニルアミノ	504
259*	1	2-フルオロ フェニル	trans-4-ヒドロキシ-シクロ ヘキシルカルボニルアミノ	505
260*	0	イソプロピル	(S)-5-オキソピロリジン-2- イルカルボニルアミノ	424
261**	0	イソプロピル	cis-4-アミノ-シクロヘキシ ルカルボニルアミノ	438
262**	0	4-ピペリジル	trans-4-ヒドロキシ-シクロ ヘキシルカルボニルアミノ	480
263**	0	4-ピペリジル	cis-4-ヒドロキシ-シクロヘ キシルカルボニルアミノ	480

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0078】

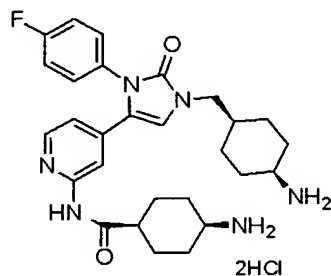
実施例 264～267

参考例 14 および参考例 15 の化合物を用い、実施例 1 と同様にして対応イソシアナートと反応させ、続いて、実施例 243 と同様にして対応カルボン酸と反応させることで、表 30 の化合物を得た。

化合物 (1) 50 mg をメタノールとクロロホルムの混合溶媒に溶かし、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 0.5 ml を加え室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、黄色粉末として化合物 (2) 46 mg を得た。MS 396 ($[M+H]^+$)

【0080】

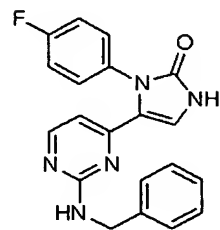
実施例 269



実施例 268 の化合物 (1) 100 mg を塩化メチレン 5 ml に溶かし、これにジエチルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液) 132 mg、トリフェニルホスフィン 79 mg および (4-ヒドロキシメチルシクロヘキシル) カルバミン酸 t-ブチル 55 mg を加え、室温にて 21 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、メタノール 1 ml に溶かし、4 N 塩酸-ジオキサン 1 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、黄色粉末として標記化合物 118 mg を得た。MS 507 ($[M+H]^+$)

【0081】

実施例 270



参考例 7 (1) の化合物を、実施例 17 と同様にしてベンジルアミンと反応させることで、標題化合物を得た。MS 362 ($[M+H]^+$)

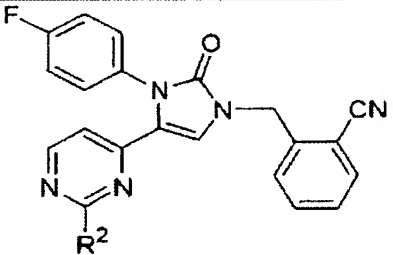
【0082】

実施例 271 ~ 336

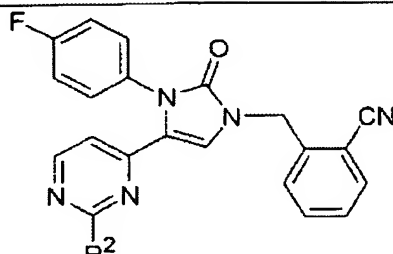
参考例 5 (4) の化合物を、実施例 2 または参考例 1 (6) と同様に反応し、

参考例 6 (2) と同様にして 3-クロロ過安息香酸で酸化し、続いて実施例 17 と同様にして対応アミンと反応させ、さらに必要に応じて実施例 80 または実施例 81 と同様に *t*-ブトキシカルボニルまたはメトキシメチルを脱離させることで、表 31 ~ 表 35 の化合物を得た。

【表 31】

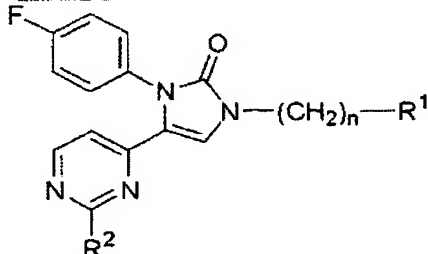
		
実施例	R ²	MS ([M+H] ⁺)
271	ベンジルアミノ	477
272	2-メトキシエチルアミノ	445
273	シクロプロピルアミノ	427
274	ブチルアミノ	443
275	イソプロピルアミノ	429
276	エチルアミノ	415
277	シクロプロピルメチルアミノ	441
278	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	485
279	(S)-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ	445
280	(S)-1-ヒドロキシメチル-プロピルアミノ	459

【表 3 2】

		
実施例	R ²	MS ([M+H] ⁺)
281	(S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルアミノ	473
282	(R)-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ	445
283*	1-メチル-4-ピペリジルアミノ	484
284	1-ベンジル-4-ピペリジルアミノ	560
285	1-エトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノ	542
286	1-ヒドロキシメチル-シクロペンチルアミノ	485
287	1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリジルアミノ	570
288**	4-ピペリジルアミノ	470
289	4-メトキシベンジルアミノ	507
290**	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	484

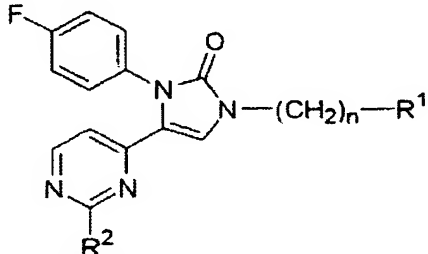
*: 1 塩酸塩 ; **: 2 塩酸塩

【表 33】

				
実施例	n	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
291	1	2-フルオロフェニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	478
292	1	2-メトキシフェニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	490
293**	1	4-ピペリジル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	467
294**	1	4-ピペリジル	イソプロピルアミノ	411
295	1	2-フルオロフェニル	イソブチルアミノ	436
296**	1	4-ピペリジル	イソブチルアミノ	425
297**	1	2-フルオロフェニル	4-ピペリジルアミノ	463
298*	0	メチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	384
299**	0	メチル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	383
300*	0	エチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	398
301*	0	エチル	イソブチルアミノ	356
302*	0	イソプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	412
303**	0	イソプロピル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	411
304**	0	エチル	trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ	397
305*	1	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	426

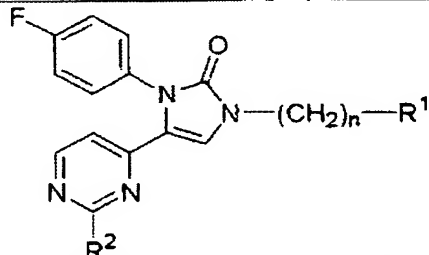
*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【表 34】

				
実施例	n	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
306*	1	cis-4-ヒドロキシ シクロヘキシル	イソブチルアミノ	440
307*	1	trans-4-ヒドロキ シシクロヘキシル	イソプロピルアミノ	426
308*	1	trans-4-ヒドロキ シシクロヘキシル	イソブチルアミノ	440
309**	1	cis-4-アミノシク ロヘキシル	イソプロピルアミノ	425
310**	1	cis-4-アミノシク ロヘキシル	イソブチルアミノ	439
311**	1	cis-4-アミノシク ロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシク ロヘキシルアミノ	481
312*	0	エチル	trans-4-アセチルアミノ -シクロヘキシルアミノ	439
313*	0	イソプロピル	trans-4-アセチルアミノ -シクロヘキシルアミノ	453
314***	1	cis-4-アミノシク ロヘキシル	trans-4-アミノシクロヘ キシルアミノ	480
315**	1	trans-4-アミノシ クロヘキシル	イソプロピルアミノ	425
316**	1	trans-4-アミノシ クロヘキシル	イソブチルアミノ	439
317**	1	trans-4-アミノシ クロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシク ロヘキシルアミノ	481
318***	1	trans-4-アミノシ クロヘキシル	trans-4-アミノシクロヘ キシルアミノ	480
319*	1	cis-4-ヒドロキシ シクロヘキシル	trans-4-ヒドロキシシク ロヘキシルアミノ	482
320*	0	イソブチル	trans-4-ヒドロキシシク ロヘキシルアミノ	426

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩; ***: 3 塩酸塩

【表 35】

				
実施例	n	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
321*	0	プロピル	trans-4-ヒドロキシシクロ ヘキシルアミノ	412
322*	0	ブチル	trans-4-ヒドロキシシクロ ヘキシルアミノ	426
323*	0	シアノメチル	trans-4-ヒドロキシシクロ ヘキシルアミノ	409
324*	0	2-メトキシエチ ル	trans-4-ヒドロキシシクロ ヘキシルアミノ	428
325*	0	3-ヒドロキシブ ロピル	trans-4-ヒドロキシシクロ ヘキシルアミノ	428
326*	1	シクロプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロ ヘキシルアミノ	424
327*	1	シクロブチル	trans-4-ヒドロキシシクロ ヘキシルアミノ	438
328*	0	エチル	4-テトラヒドロピラニルア ミノ	384
329*	0	エチル	(S)-1-ヒドロキシメチルエ チルアミノ	358
330*	0	エチル	2-ヒドロキシ-1,1-ジメチ ルエチルアミノ	372
331*	0	エチル	1-ヒドロキシメチル-シク ロペンチルアミノ	398
332*	0	エチル	3-メトキシプロピルアミノ	372
333	0	イソプロピル	2-ヒドロキシ-1,1-ジメチ ルエチルアミノ	386
334	0	イソプロピル	1-ヒドロキシメチル-シク ロペンチルアミノ	412
335	0	エチル	cis-4-ヒドロキシシクロヘ キシルアミノ	398
336	0	イソプロピル	cis-4-ヒドロキシシクロヘ キシルアミノ	412

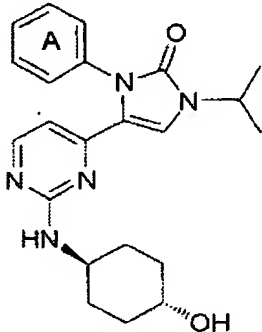
*: 1 塩酸塩

【0083】

実施例 337～343

参考例 16 の化合物を、実施例 1 と同様にして対応イソシアナートと反応させ、参考例 6 (2) と同様にして 3-クロロ過安息香酸で酸化し、続いて実施例 17 と同様にして対応アミンと反応させることで、表 36 の化合物を得た。

【表 36】

		
実施例	環 A	MS ([M+H] ⁺)
337*	3-フルオロフェニル	412
338*	3-メチルフェニル	408
339*	フェニル	394
340*	3-クロロフェニル	428
341*	4-クロロフェニル	428
342*	2,4-ジフルオロフェニル	430
343*	3-メトキシフェニル	424

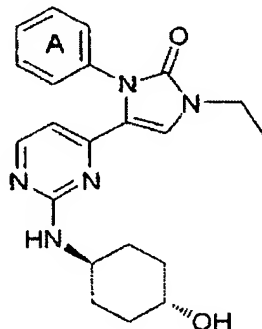
*: 1 塩酸塩

【0084】

実施例 344～349

参考例 17 (3) の化合物を、実施例 1 と同様にして対応イソシアナートと反応させることで、表 37 の化合物を得た。

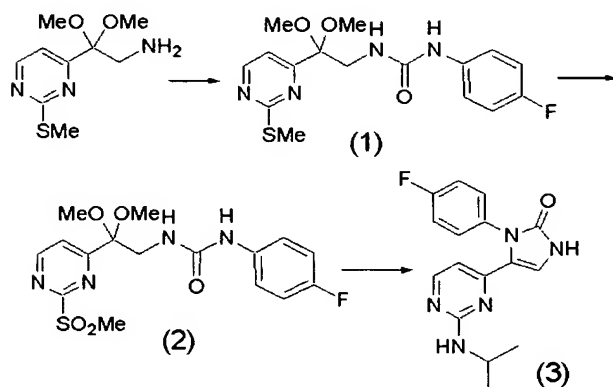
【表 37】

		
実施例	環 A	MS ([M+H] ⁺)
344*	3-クロロフェニル	414
345*	3-メチルフェニル	394
346*	3-トリフルオロメチルフェニル	448
347*	4-クロロフェニル	414
348*	フェニル	380
349*	3-フルオロフェニル	398

*: 1 塩酸塩

【0085】

実施例 350



(1) 参考例 5 (3) の化合物 52.0 g のジエチルエーテル 300 ml 溶液に 4-フルオロフェニルイソシアネート 30.2 g のジエチルエーテル 100 ml 溶液を氷冷下滴下し、室温にて 30 分間攪拌した。減圧濃縮後、ジイソプロピルエーテルを加えて濾取し、化合物 (1) 75.0 g を無色結晶として得た。

(2) 化合物 (1) 30.0 g をクロロホルムに溶解し、氷冷下、3-クロロ過安息香酸 46.4 g を加え室温にて 2 時間攪拌した。減圧濃縮後、ジエチルエーテルを加えて濾取し、化合物 (2) 30.8 g を無色結晶として得た。

(3) 化合物(2) 20.0 g と対応原料化合物を実施例 17 と同様に処理することにより得られた化合物に濃塩酸 100 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルを加えて攪拌した後、析出晶を濾取し、標記化合物 12.4 g を無色結晶として得た。

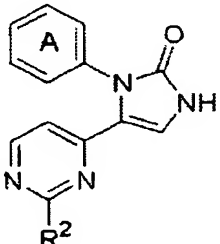
MS 314 ($[M+H]^+$)

【0086】

実施例 351～354

参考例 5 (3) の化合物と対応原料化合物を、実施例 350 と同様にして処理することで、表 38 の化合物を得た。

【表 38】

			
実施例	環 A	R ²	MS ($[M+H]^+$)
351	4-フルオロフェニル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	370
352*	4-フルオロフェニル	イソブチルアミノ	328
353	2,4-ジフルオロフェニル	イソプロピルアミノ	332
354	フェニル	イソプロピルアミノ	296

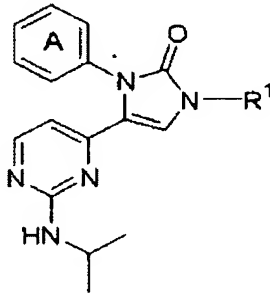
*: 1 塩酸塩

【0087】

実施例 355～367

実施例 350、実施例 353 もしくは実施例 354 の化合物または実施例 350 と同様にして製造された化合物を用いて、参考例 1 (6) と同様にして処理することで、表 39 の化合物を得た。

【表 39】

			
実施例	環 A	R ¹	MS ([M+H] ⁺)
355*	4-フルオロフェニル	メチル	328
356*	4-フルオロフェニル	エチル	342
357*	4-フルオロフェニル	メトキシメチル	358
358	2,4-ジフルオロフェニル	エチル	360
359	フェニル	エチル	324
360	4-クロロフェニル	エチル	358
361	3-フルオロフェニル	エチル	342
362	3-メトキシフェニル	エチル	354
363	2,4-ジフルオロフェニル	メトキシメチル	376
364	フェニル	メトキシメチル	340
365	4-クロロフェニル	メトキシメチル	374
366*	4-フルオロフェニル	2-メトキシエチル	372
367*	4-フルオロフェニル	シアノメチル	353

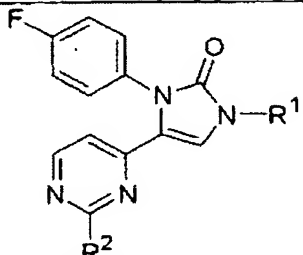
*: 1 塩酸塩

【0088】

実施例 368～382

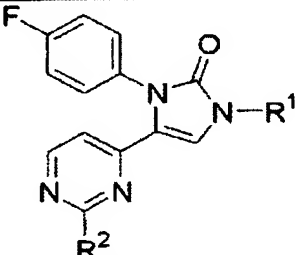
参考例 5 (4) の化合物を、実施例 2 または参考例 1 (6) と同様に反応し、参考例 6 (2) と同様にして 3-クロロ過安息香酸で酸化し、続いて実施例 17 と同様にして対応アミンと反応させ、さらに必要に応じて実施例 80 と同様に t-ブトキシカルボニルを脱離させることで、表 40 および表 41 の化合物を得た。

【表 40】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
368*	エチル	cis-4-ヒドロキシメチルシクロ ヘキシルアミノ	412
369*	エチル	trans-4-ヒドロキシメチルシク ロヘキシルアミノ	412
370*	エチル	3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブ ロピルアミノ	386
371*	イソプロピル	cis-4-ヒドロキシメチルシクロ ヘキシルアミノ	426
372*	イソプロピル	trans-4-ヒドロキシメチルシク ロヘキシルアミノ	426
373*	イソプロピル	3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブ ロピルアミノ	400
374*	イソプロピル	(S)-2-ヒドロキシプロピルアミ ノ	372
375*	イソプロピル	(R)-2-ヒドロキシプロピルアミ ノ	372
376*	イソプロピル	1-ヒドロキシシクロヘキシルメ チルアミノ	426
377**	イソプロピル	2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメ チル-1-メチルエチルアミノ	402
378**	イソプロピル	4-ピペリジル	397
379**	イソプロピル	(S)-1-(2-ピリジル)エチルアミ ノ	419
380*	イソプロピル	(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペ ンチルアミノ	398

*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【表 4 1】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
381*	エチル	(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチルアミノ	384
382*	エチル	trans-4-カルバモイルシクロヘキシルアミノ	425

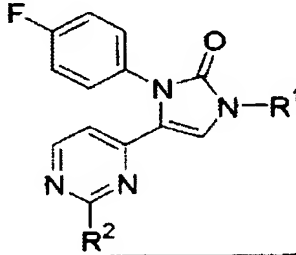
*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0089】

実施例 383～386

実施例 303あるいは304の化合物を、常法によりメタンスルホニル化およびメトキシカルボニル化することにより、表 4 2に記載の化合物を得た。

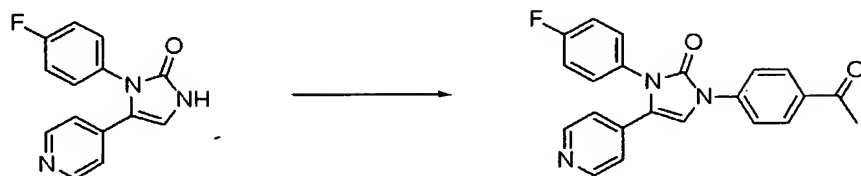
【表 4 2】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
383*	イソプロピル	trans-4-メタンスルホニルアミノシクロヘキシルアミノ	489
384*	イソプロピル	trans-4-メトキシカルボニルアミノシクロヘキシルアミノ	469
385*	エチル	trans-4-メタンスルホニルアミノシクロヘキシルアミノ	475
386*	エチル	trans-4-メトキシカルボニルアミノシクロヘキシルアミノ	455

*: 1 塩酸塩

【0090】

実施例 387



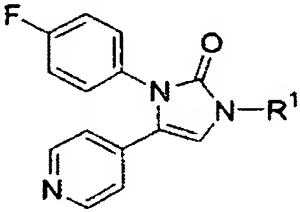
実施例 1 の化合物 100 mg、4-アセチルフェニルボロン酸 129 mg、酢酸銅 (II) 72 mg、トリエチルアミン 220 μ l を塩化メチレン 10 ml に懸濁し、室温にて 24 時間攪拌した。反応液に 28% アンモニア水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣にエーテルを加え析出する結晶を濾取することにより標記化合物 92 mg を得た。融点 206 $^{\circ}$ C (分解)

【0091】

実施例 388 ~ 389

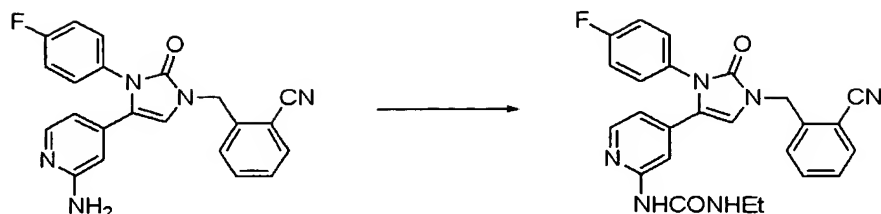
実施例 1 の化合物と対応原料化合物を、実施例 387 と同様に反応することにより、表 43 の化合物を得た。

【表 43】

		
実施例	R ¹	融点 ($^{\circ}$ C)
388	4-ピリジル	189
389	3-チエニル	193-195

【0092】

実施例 390



実施例 13 の化合物 50 mg の THF 溶液にイソシアン酸エチル 12 μ l を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 19 mg を無色結晶として得た。

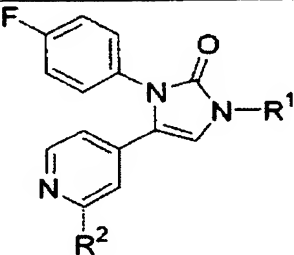
融点 209-210 $^{\circ}$ C

【0093】

実施例 391~394

実施例 16 および実施例 16 と同様に製造された化合物を、常法により加水分解し、次いでアミド化するか、あるいは常法により還元し、次いでメシル化した後、ジメチルアミノ化することにより表 44 の化合物を得た。

【表 44】

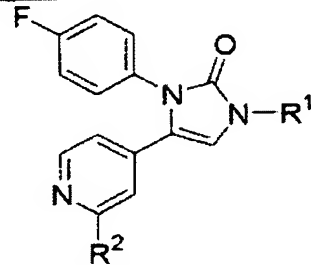
			
実施例	R ¹	R ²	融点(°C)
391	2-シアノベンジル	カルボキシ	135(分解)
392	2-シアノベンジル	カルバモイル	209-210(分解)
393	2-フルオロベンジル	ヒドロキシメチル	157-158(分解)
394	2-フルオロベンジル	ジメチルアミノメチル	231-236(分解)

【0094】

実施例 395~398

対応原料化合物を、実施例 368 と同様に反応させることにより、表 45 の化合物を得た。

【表 45】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
395*	エチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルメチルアミノ	412
396*	イソプロピル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルメチルアミノ	426
397*	エチル	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルメチルアミノ	412
398*	イソプロピル	cis-4-ヒドロキシシクロヘキシルメチルアミノ	426

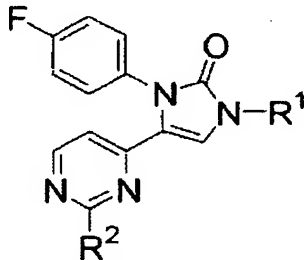
*: 1 塩酸塩

【0095】

実施例 399～416

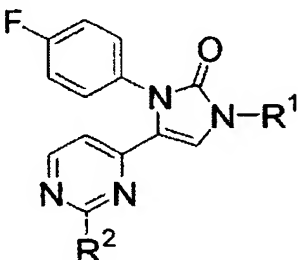
参考例 5 (4) の化合物と対応原料化合物を、参考例 1 (6) と同様に反応し、参考例 6 (2) と同様にして 3-クロロ過安息香酸で酸化し、続いて実施例 17 と同様にして対応アミンと反応させ、さらに必要に応じて実施例 80 と同様に t-ブトキシカルボニルを脱離させることで、表 46、47 の化合物を得た。

【表 46】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
399*	エチル	1,1-ジオキソテトラヒドロチオ フェン-3-イルアミノ	418
400*	エチル	trans-4-(メチルカルバモイル) シクロヘキシルアミノ	439
401*	エチル	1,5-ジメチル-5-ヒドロキシヘキ シルアミノ	428
402*	イソプロピル	1,5-ジメチル-5-ヒドロキシヘキ シルアミノ	442
403*	エチル	cis-4-ヒドロキシ-4-メチルシク ロヘキシルアミノ	412
404*	イソプロピル	trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシ クロヘキシルアミノ	426
405*	イソプロピル	trans-4-(1-ヒドロキシ-1-メチ ルエチル)シクロヘキシルアミノ	454
406*	エチル	trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシ クロヘキシルアミノ	412
407*	イソプロピル	cis-4-ヒドロキシ-4-メチルシク ロヘキシルアミノ	426

*: 1 塩酸塩

【表 47】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
408*	エチル	trans-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)シクロヘキシルアミノ	440
409*	エチル	(S)-1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピルアミノ	386
410*	イソプロピル	(S)-1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピルアミノ	400
411*	エチル	1,3-ジメチル-3-ヒドロキシブチルアミノ	400
412*	イソプロピル	1,3-ジメチル-3-ヒドロキシブチルアミノ	414
413*	イソプロピル	2-メルカプト-2-メチルプロピルアミノ	402
414*	イソプロピル	1,1-ビスヒドロキシメチルプロピルアミノ	416
415*	イソプロピル	2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ	386
416**	エチル	4-ピペリジルアミノ	383

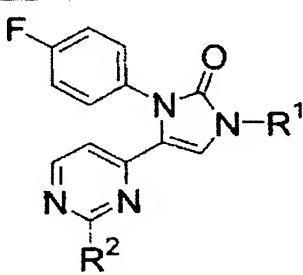
*: 1 塩酸塩; **: 2 塩酸塩

【0096】

実施例 417～433

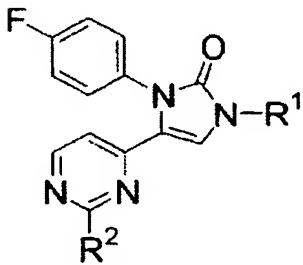
参考例 5 (4) の化合物を、実施例 2 または参考例 1 (6) と同様に反応し、必要に応じてメチルマグネシウムブロミドと反応、続いて参考例 6 (2) と同様にして 3-クロロ過安息香酸で酸化し、さらに実施例 17 と同様にして対応アミンと反応させることにより、表 48、49 の化合物を得た。

【表 48】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
417*	1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル	イソプロピルアミノ	400
418*	1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル	cis-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ	470
419*	1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル	(S)-1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピルアミノ	444
420*	1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル	trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ	470
421*	2-ヒドロキシ-1,1,2-トリメチルプロピル	イソプロピルアミノ	414
422*	2-ヒドロキシ-1,1,2-トリメチルプロピル	trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ	484
423*	3-ヒドロキシ-3-メチルブチル	イソプロピルアミノ	400
424*	3-ヒドロキシ-3-メチルブチル	1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチルアミノ	430

*: 1 塩酸塩

【表 49】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
425*	3-ヒドロキシ-3-メチルブチル	2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピルアミノ	444
426*	3-ヒドロキシ-3-メチルブチル	1-ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノ	456
427*	3-ヒドロキシ-3-メチルブチル	trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシルアミノ	470
428*	3-ヒドロキシ-3-メチルブチル	4-テトラヒドロピラニルアミノ	442
429*	3-ヒドロキシ-3-メチルブチル	(R)-1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピルアミノ	444
430*	3-ヒドロキシ-3-メチルブチル	(S)-1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピルアミノ	444
431*	3-ヒドロキシ-3-メチルブチル	trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ	456
432*	3-ヒドロキシ-3-メチルブチル	1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルアミノ	519
433*	3-ヒドロキシ-3-メチルブチル	1-エタンスルホニルピペリジン-4-イルアミノ	533

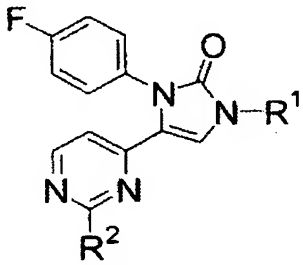
*: 1 塩酸塩

【0097】

実施例 434～460

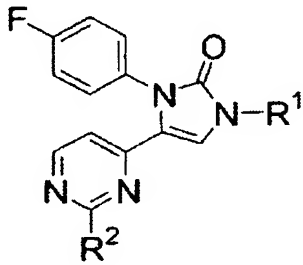
参考例 5 (3) の化合物と対応原料化合物を参考例 9 と同様に反応し、参考例 6 (2) と同様に 3-クロロ過安息香酸で酸化し、続いて実施例 17 と同様にし、対応アミンと反応することにより、表 50～52 に記載の化合物を得た。

【表 50】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
434*	4-テトラヒドロピラ ニル	イソブチルアミノ	412
435*	4-テトラヒドロピラ ニル	イソプロピルアミノ	398
436*	4-テトラヒドロピラ ニル	trans-4-ヒドロキシ-4-メチ ルシクロヘキシルアミノ	468
437*	4-テトラヒドロピラ ニル	シクロプロピルアミノ	396
438*	4-テトラヒドロピラ ニル	2,2-ジメチルプロピルアミ ノ	426
439*	1-アセチルピペリジ ン-4-イル	trans-4-ヒドロキシ-4-メチ ルシクロヘキシルアミノ	509
440*	1-アセチルピペリジ ン-4-イル	2,2-ジメチルプロピルアミ ノ	467
441*	1-アセチルピペリジ ン-4-イル	イソプロピルアミノ	439
442*	1-アセチルピペリジ ン-4-イル	イソブチルアミノ	453
443*	1-アセチルピペリジ ン-4-イル	シクロプロピルアミノ	437
444*	4-テトラヒドロピラ ニル	(R)-1,2-ジメチル-2-ヒドロ キシプロピルアミノ	442
445*	4-テトラヒドロピラ ニル	(S)-1,2-ジメチル-2-ヒドロ キシプロピルアミノ	442
446*	4-テトラヒドロピラ ニル	(S)-2-ヒドロキシ-1-メチル エチルアミノ	414

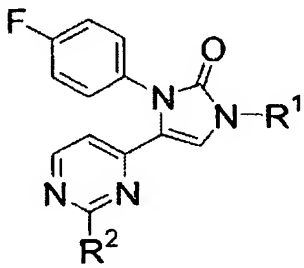
*: 1 塩酸塩

【表 51】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
447*	4-テトラヒドロピラニル	(S)-1-ヒドロキシメチルプロピルアミノ	428
448*	4-テトラヒドロピラニル	1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチルアミノ	428
449*	4-テトラヒドロピラニル	4-テトラヒドロピラニルアミノ	440
450*	1-アセチルピペリジン-4-イル	1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチルアミノ	469
451*	1-アセチルピペリジン-4-イル	4-テトラヒドロピラニルアミノ	481
452*	1-アセチルピペリジン-4-イル	(S)-1-ヒドロキシメチルプロピルアミノ	469
453*	1-アセチルピペリジン-4-イル	(S)-1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピルアミノ	483

*: 1 塩酸塩

【表 52】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
454*	4-テトラヒドロピラ ニル	trans-4-ヒドロキシシクロ ヘキシルアミノ	454
455*	1-アセチルピペリジ ン-4-イル	trans-4-ヒドロキシシクロ ヘキシルアミノ	495
456*	1-メタンスルホニル ピペリジン-4-イル	trans-4-ヒドロキシシクロ ヘキシルアミノ	531
457*	1-メタンスルホニル ピペリジン-4-イル	trans-4-ヒドロキシ-4-メチ ルシクロヘキシルアミノ	545
458*	1-メタンスルホニル ピペリジン-4-イル	イソプロピルアミノ	475
459*	4-テトラヒドロピラ ニル	1-メタンスルホニルピペリ ジン-4-イルアミノ	517
460*	1-アセチルピペリジ ン-4-イル	1-メタンスルホニルピペリ ジン-4-イルアミノ	558

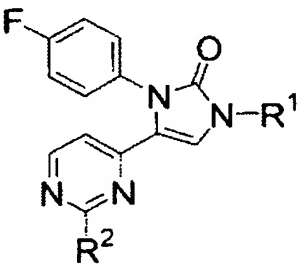
*: 1 塩酸塩

【0098】

実施例 461～476

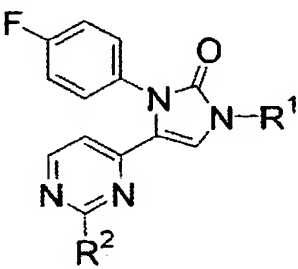
実施例 378 あるいは実施例 416 の化合物を、常法によりアルキルスルホニル化およびアシル化する、あるいはイソシアネートと反応させることにより、表 53、54 に記載の化合物を得た。

【表 53】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
461*	イソプロピル	1-アセチルピペリジン-4-イルアミノ	439
462*	イソプロピル	1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルアミノ	475
463*	イソプロピル	1-(イソプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミノ	503
464*	イソプロピル	1-(プロピルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミノ	503
465*	イソプロピル	1-(ブチルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミノ	517
466*	イソプロピル	1-(イソブチルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルアミノ	497
467*	イソプロピル	1-ブチリルピペリジン-4-イルアミノ	467
468*	エチル	1-アセチルピペリジン-4-イルアミノ	425

*: 1 塩酸塩

【表 5 4】

			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
469*	エチル	1-メタンシルホニルピペリジン -4-イルアミノ	461
470*	エチル	1-エタンシルホニルピペリジン -4-イルアミノ	475
471*	イソプロピル	1-エチルカルバモイルピペリジン -4-イルアミノ	468
472*	イソプロピル	1-プロピルカルバモイルピペリジン -4-イルアミノ	482
473*	イソプロピル	1-イソプロピルカルバモイルピペリジン -4-イルアミノ	482
474*	イソプロピル	1-エタンシルホニルピペリジン -4-イルアミノ	489
475*	イソプロピル	1-メトキシカルボニルピペリジン -4-イルアミノ	455
476*	イソプロピル	1-エトキシカルボニルピペリジン -4-イルアミノ	469

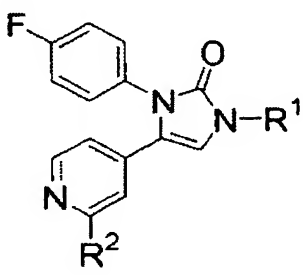
*: 1 塩酸塩

【0099】

実施例 477、478

実施例 147 の化合物を、常法によりアルキルシルホニル化することにより、
表 55 に記載の化合物を得た。

【表 55】

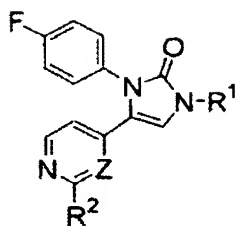
			
実施例	R ¹	R ²	MS ([M+H] ⁺)
477*	1-メタンスルホニル ピペリジン-4-イル	イソプロピルアミノ	474
478*	1-エタンスルホニル ピペリジン-4-イル	イソプロピルアミノ	488


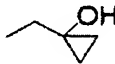
*: 1 塩酸塩

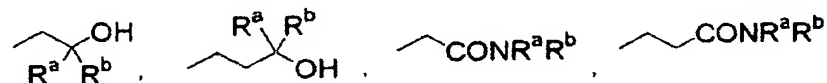
【0100】

上記実施例、本明細書に記載の製造方法および有機合成化学の分野において通常用いる合成方法に準じて、以下の表 56～63 に記載の各置換基をそれぞれ組み合わせてなる各化合物を製造することができる。

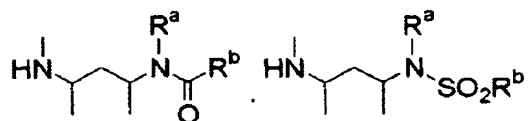
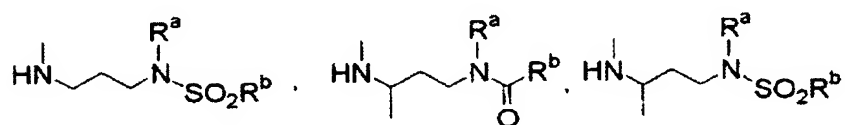
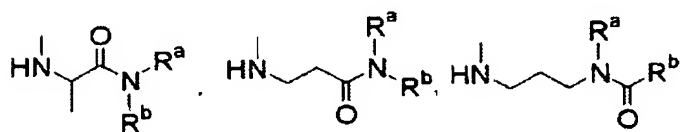
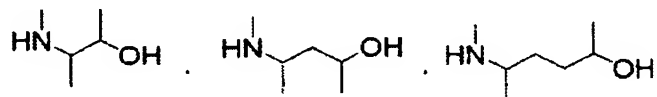
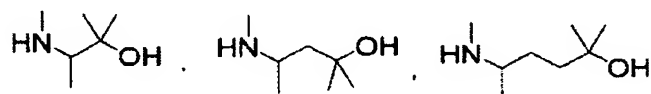
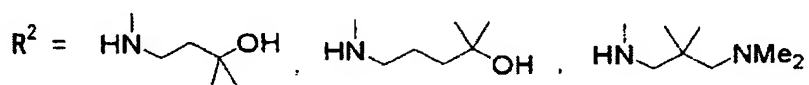
【表 56】



R^1 = メチル, エチル, イソプロピル, , 

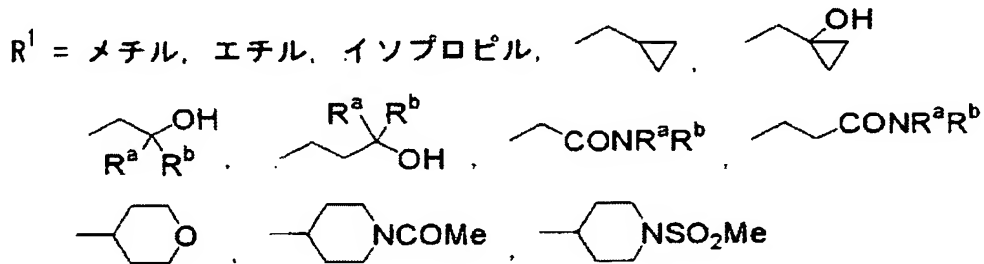
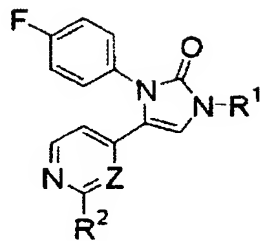


Z = CH, N

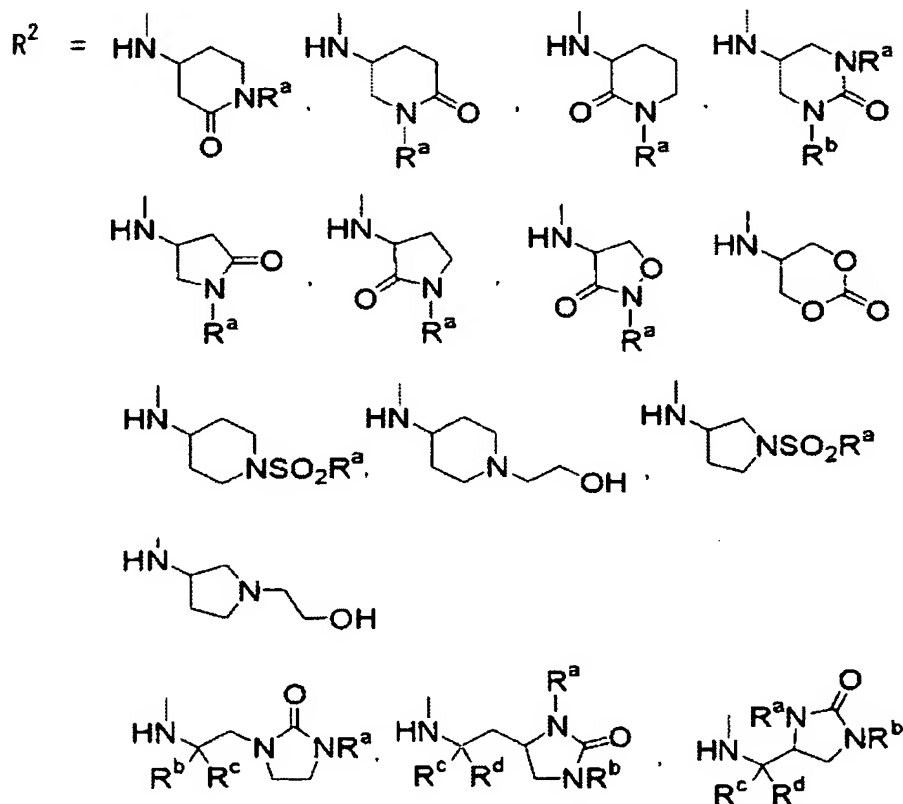


R^a , R^b = 同一または異なって、水素, $C_1 \sim C_3$ アルキル

【表 57】

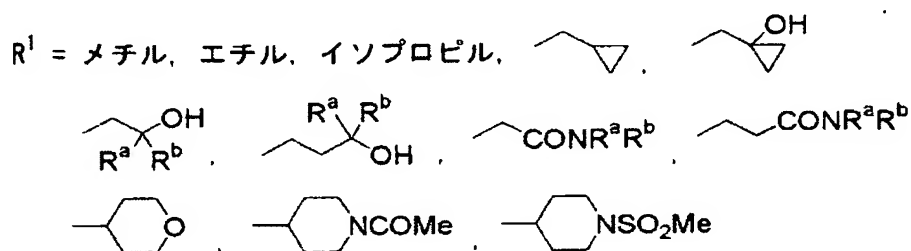
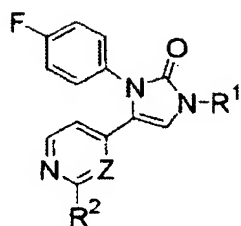


$Z = CH, N$

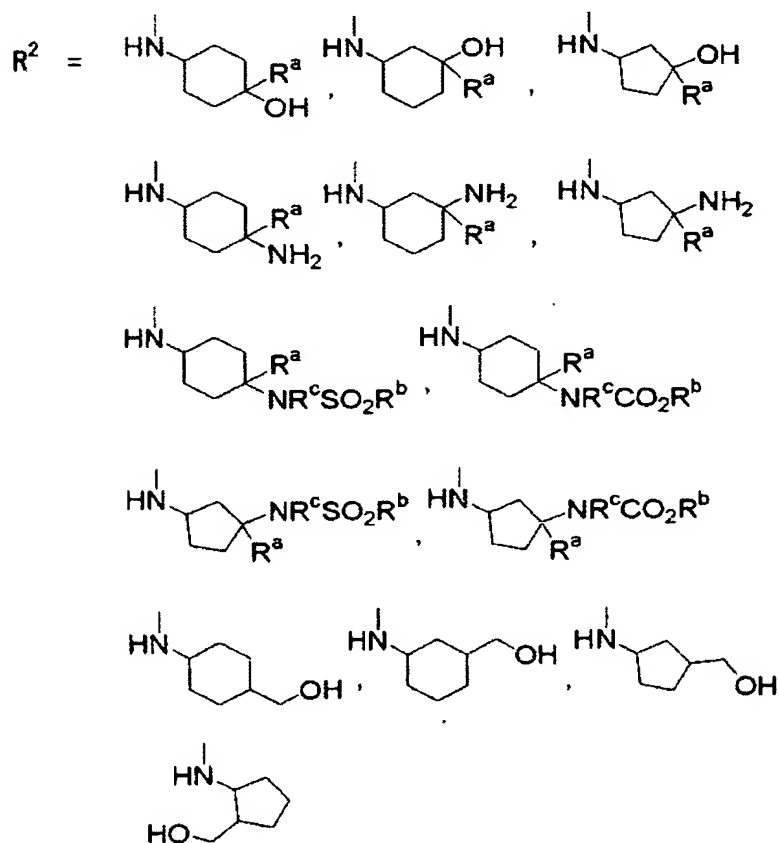


R^a, R^b, R^c, R^d = 同一または異なって、水素, $C_1 \sim C_3$ アルキル

【表 58】

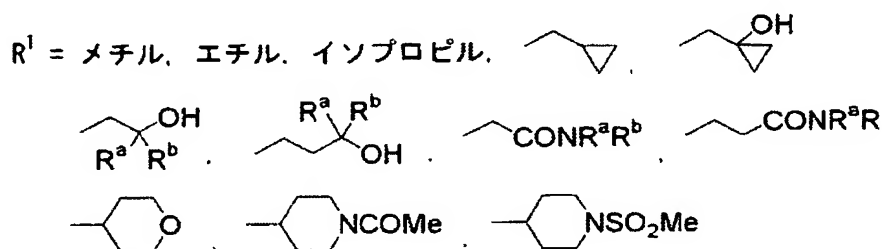
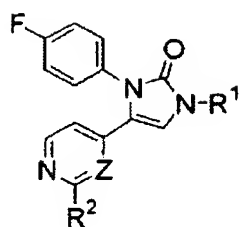


$Z = \text{CH}, \text{N}$

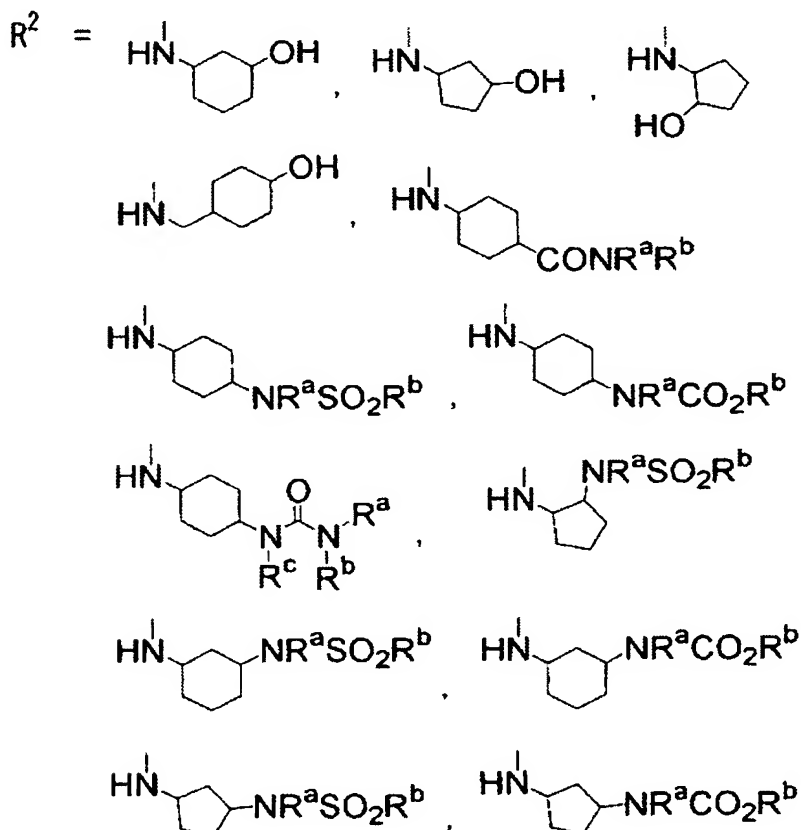


$R^a, R^b, R^c, R^d =$ 同一または異なって、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル

【表 59】

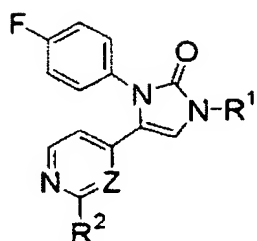


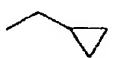

$Z = \text{CH}, \text{N}$

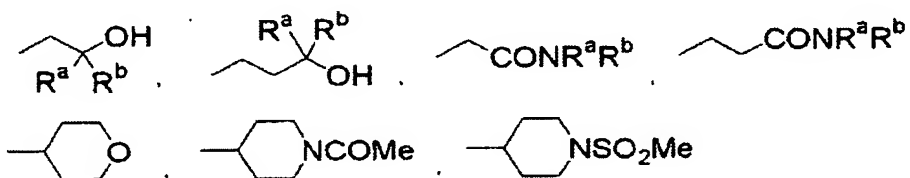


$R^a, R^b, R^c =$ 同一または異なって、水素, $C_1 \sim C_3$ アルキル

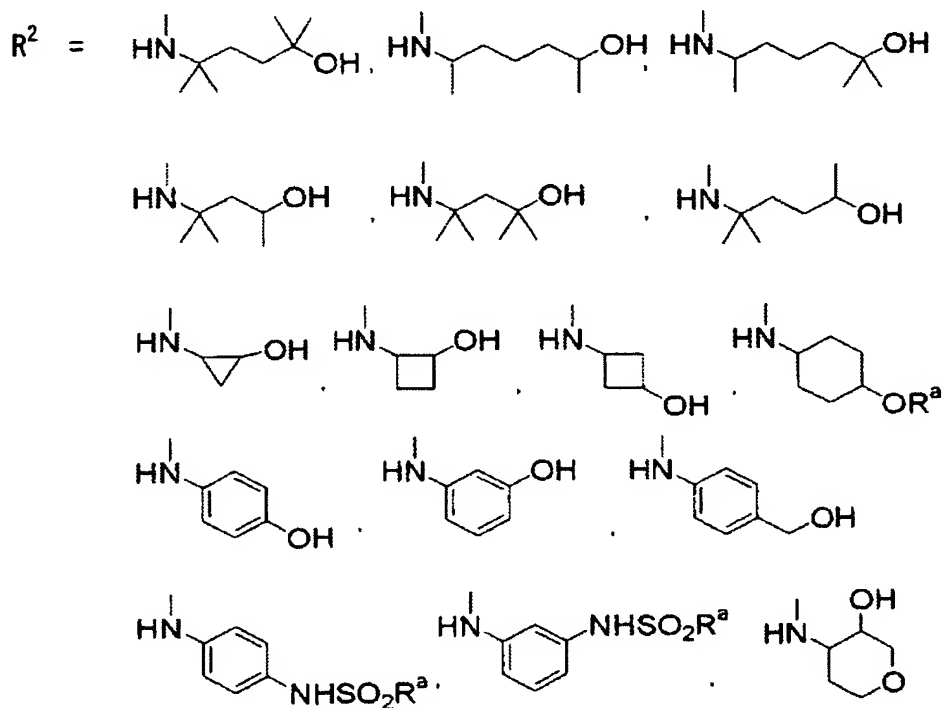
【表 60】



R^1 = メチル, エチル, イソプロピル, , 

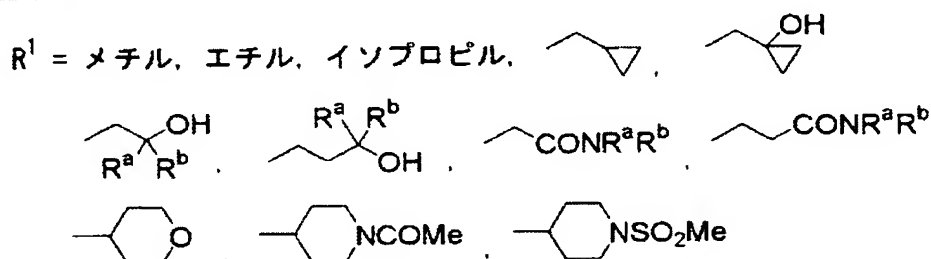
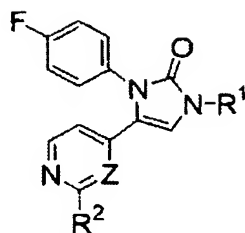


Z = CH, N

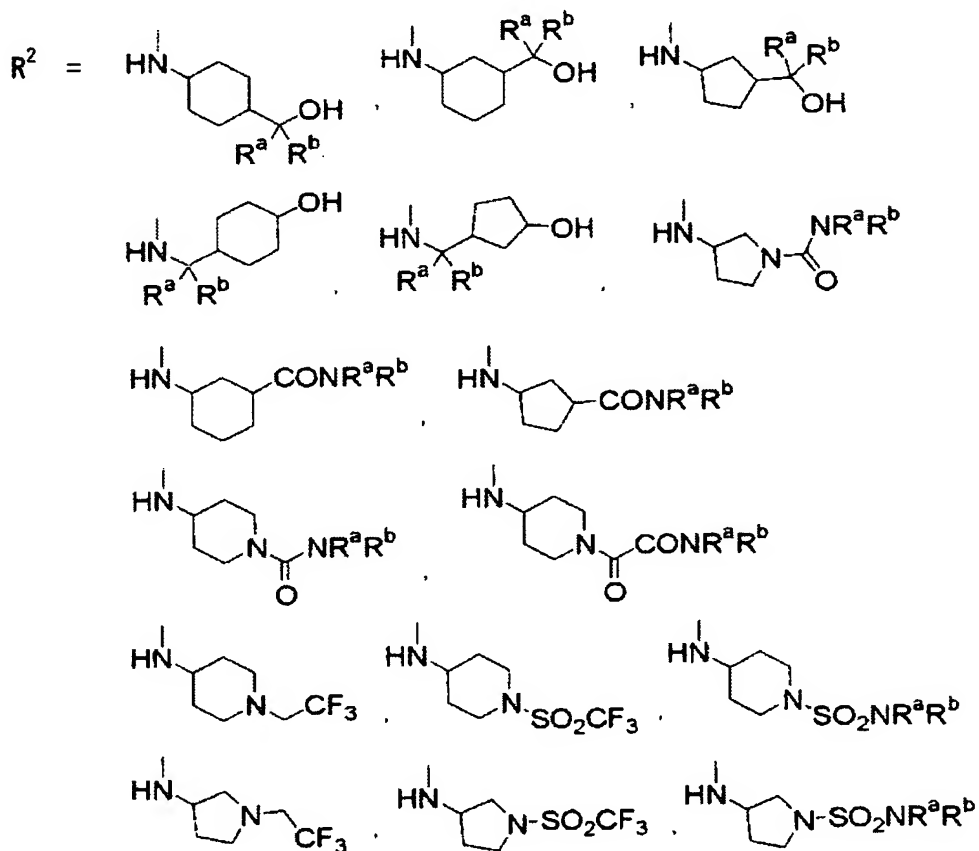


R^a, R^b = 同一または異なって、水素, $C_1 \sim C_3$ アルキル

【表 6 1】

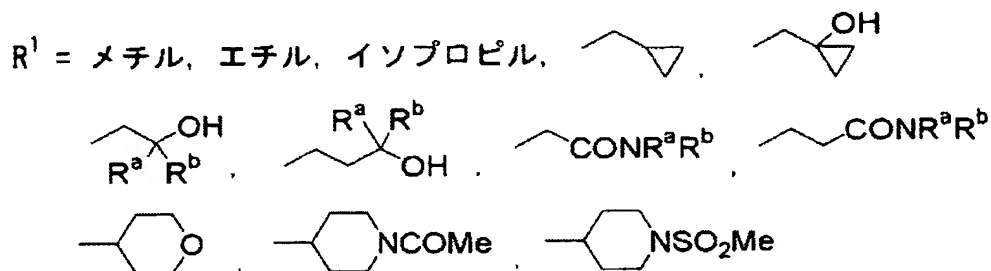
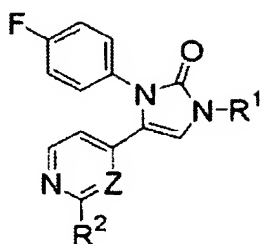


$Z = \text{CH}, \text{N}$

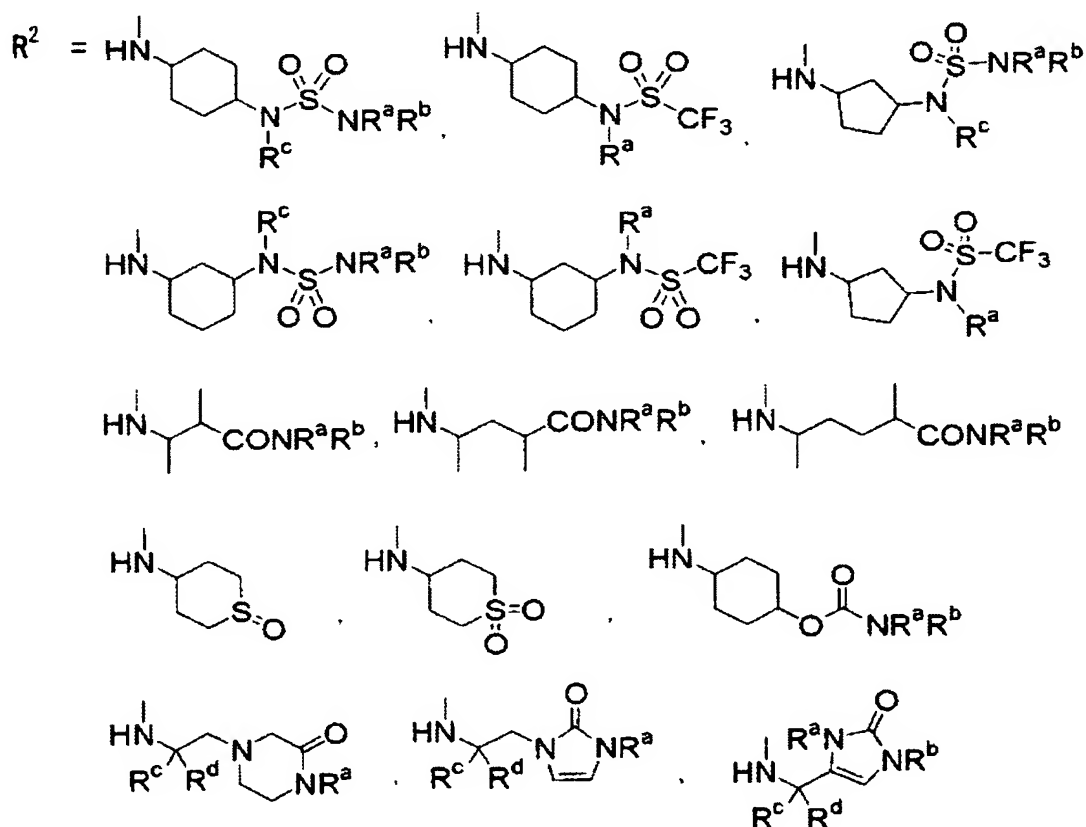


$R^a, R^b =$ 同一または異なって、水素, $C_1 \sim C_3$ アルキル

【表 6 2】

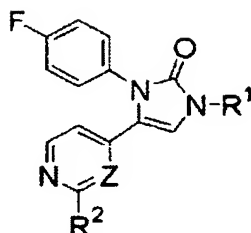


$Z = \text{CH}, \text{N}$

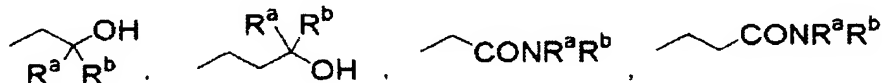


$R^a, R^b, R^c, R^d =$ 同一または異なって、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル

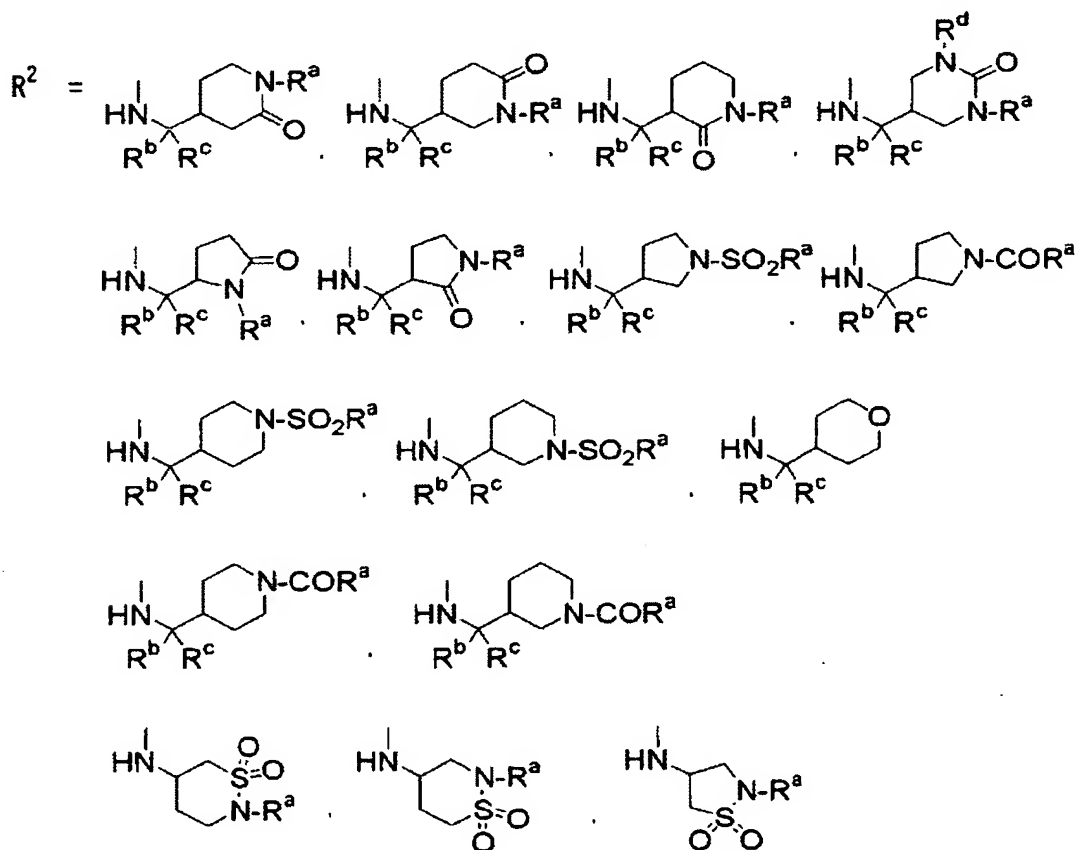
【表 63】



R^1 = メチル, エチル, イソプロピル, , 



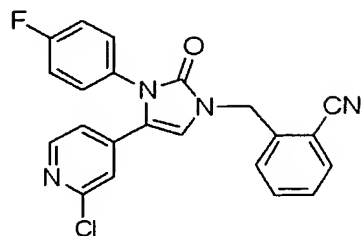
Z = CH, N



R^a, R^b, R^c, R^d = 同一または異なって、水素, $C_1 \sim C_3$ アルキル

【0101】

参考例 1



(1) 2-クロロイソニコチン酸 2.2 g を THF 440 ml に懸濁し、窒素気流下、 -70°C 以下に冷却し、1.14 M メチルリチウム-エーテル溶液 245 ml を滴下した。同温にて 1 時間攪拌後、1 時間かけて 0°C まで昇温し、さらに同温にて 1 時間攪拌した。反応液に水 500 ml を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。活性炭を加え、ろ過後、減圧濃縮し、4-アセチル-2-クロロピリジン 19.5 g を無色結晶として得た。融点： 36°C 。

(2) (1) で得られた化合物 55.1 g、ヒドロキシルアミン塩酸塩 49.2 g、酢酸ナトリウム 58.1 g をエタノール 550 ml に懸濁し、1 時間加熱還流した。室温まで放冷後、エタノールを減圧留去し、析出晶を濾取して水で洗浄した。 60°C にて一晩通風乾燥し、1-(2-クロロピリジン-4-イル)エタノン オキシム 55 g を無色結晶として得た。融点： 143°C 。

(3) (2) で得られた化合物 105 g とトシルクロリド 123 g を塩化メチレンに懸濁し、氷冷下にてトリエチルアミン 94 ml を滴下後、室温に昇温して 4 時間攪拌した。反応液に水 500 ml を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し、得られた結晶を濾取してイソプロピルエーテルで洗浄し、1-(2-クロロピリジン-4-イル)エタノン オキシム トシレート 192 g を無色結晶として得た。融点： 153°C 。

(4) 窒素気流下、室温にて無水エタノール 220 ml に金属ナトリウム 3.11 g を加え、攪拌溶解した。これを氷冷し、(3) で得られた化合物 40 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に無水エーテル 220 ml を加え、不溶物を除去した。ろ液に氷冷下にて 4 N 塩酸/ジオキサン溶液 62 ml を加えて 15

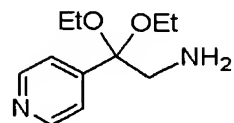
分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物を水に溶かし、炭酸カリウムを加えアルカリとした。これを酢酸エチルで数回抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物にヘキサン 100 ml を加え、赤色不溶物をろ過で除去した。ろ液を減圧濃縮し、再びヘキサンを加え、不溶物をセライトろ過で除去した。減圧濃縮し、真空ポンプで乾燥後、2-(2-クロロピリジン-4-イル)-2,2-ジエトキシエチルアミン 26.9 g を赤色油状物として得た。

(5) (4) で得られた化合物 20 g を THF 50 ml に溶かした溶液を水冷し、4-フルオロフェニルイソシアナート 11.2 g を滴下した。滴下後、反応液を減圧濃縮し、得られる残留物に濃塩酸 30 ml を加えて室温にて終夜攪拌した。氷冷した 2N NaOH 水溶液 180 ml に反応液を加えて中和し、析出晶を濾取後、水およびエーテルで洗浄した。60℃にて通風乾燥し、5-(2-クロロピリジン-4-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-4-イミダゾリン-2-オン 22.3 g を無色結晶として得た。融点: 270℃。

(6) (5) で得られた化合物 10 g を DMF 50 ml に懸濁し、氷冷下、63%水素化ナトリウム 1.46 g を加えた後、室温にて30分間攪拌した。反応液を再び氷冷し、2-シアノベンジルブロミド 7.44 g を加えた後、室温にて3時間攪拌した。反応液を氷冷水 250 ml に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-シアノベンジル)-4-イミダゾリン-2-オン 11.4 g を無色結晶として得た。融点: 109℃。

【0102】

参考例 2

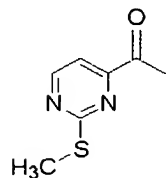


4-アセチルピリジン（市販品）を原料化合物として、参考例 1 (2) ~ (4

）と同様の処理を行うことにより、2, 2-ジエトキシ-2-ピリジン-4-イルエチルアミンを褐色油状物として得た。

【0103】

参考例 3



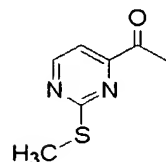
(1) 3, 3-ジメトキシ-2-ブタノン 100 g、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 99.2 g の混合物を、100℃で、42時間撹拌した。反応液を冷却後、減圧濃縮して1-ジメチルアミノ-4, 4-ジメトキシ-1-ペンテン-3-オン 141 g を得た。

(2) (1) で得られた化合物 141 g をメタノール 800 ml に溶解し、チオ尿素 114 g、28% ナトリウムメトキシド-メタノール 292 g を加えた後、70℃で3時間撹拌した。反応液を氷冷し、よう化メチル 215 g を滴下した後、室温で1時間撹拌した。反応液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮して4-(1, 1-ジメトキシエチル)-2-メチルスルファニルピリミジン 142 g を得た。

(3) (2) で得られた化合物 142 g をアセトン 570 ml に溶解し、氷冷下、6M塩酸 114 ml を加え、室温で3時間撹拌した。水 450 ml を加えた後、溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮して1-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル) エタノン 107 g を得た。

【0104】

参考例 4



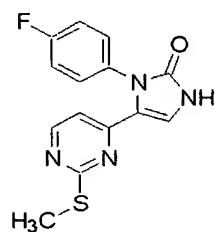
(1) 4-クロロ-2-メチルスルファニルピリミジン 16.4 g、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ 38 g、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド 1.43 g、DMF 100 ml の混合物を80℃で3時間

攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチル 300 ml、フッ化カリウム 17.8 g を加え、室温で終夜攪拌した。セライトろ過した後、洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）により精製して、4-（1-エトキシビニル）-2-メチルスルファニルピリミジン 18.9 g を得た。

(2) (1) で得られた化合物 18.9 g をアセトン 200 ml に溶解し、4 M 塩酸 60 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮して、1-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）エタノン 15.9 g を得た。

【0105】

参考例 5



(1) 参考例 3 (3) または参考例 4 (2) で得られた化合物 17.6 g をメタノール 180 ml に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 14.5 g、酢酸ナトリウム 17.2 g を加え、30 分間加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮後、残渣にヘキサンを加え、析出する結晶をろ取し、1-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）エタノン オキシム 18.3 g を得た。

融点：150-152℃。

(2) (1) で得られた化合物 8.9 g を塩化メチレン 1200 ml に懸濁し、トリエチルアミン 81.2 ml、トシルクロリド 102 g を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を洗浄、乾燥、濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、析出する結晶をろ取して 1-（2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル）エタノン オキシム トシレート 15.9 g を得た。融点：141-142℃。

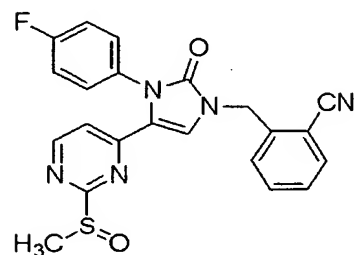
(3) 28% ナトリウムメトキシド-メタノール 12.9 g のメタノール 30 ml 溶液に、氷冷下、(2) で得られた化合物 15 g の THF 120 ml 溶液を

滴下し、室温で終夜攪拌した。氷冷下、4 M塩酸—ジオキサン溶液 100 ml を加えて、室温で4時間攪拌した後、反応液を濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液に加えてクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝15：1）により精製して2, 2-ジメトキシ-2-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)エチルアミン 8.14 g を得た。

(4) (3) で得られた化合物 8 g の THF 120 ml 溶液に、氷冷下、4-フルオロフェニルイソシアネート 4.78 g の THF 30 ml 溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。氷冷下、濃塩酸 120 ml を加えた後、室温で終夜攪拌した。析出する結晶をろ取り、水、エーテルで洗浄後、乾燥して、1-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン 7.35 g を得た。融点：260-261℃。

【0106】

参考例 6



(1) 参考例 5(4) で得られた化合物 2.6 g の DMF 40 ml 溶液に、室温で、水素化ナトリウム 327 mg を加え、室温で30分間攪拌した。2-シアノベンジルブロミド 1.77 g を加え、室温で30分間攪拌した後、水素化ナトリウム 33 mg、2-シアノベンジルブロミド 85 mg を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮し、ジエチルエーテルより結晶化して1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン 3.28 g を得た。

融点：141-142℃。

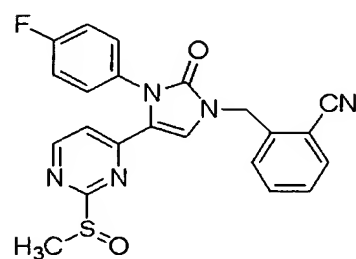
(2) (1) で得られた化合物 3.27 g のクロロホルム溶液に、室温でメタ

クロロ過安息香酸 2.03 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水酸化カルシウム 1.16 g を加えて室温で 2 時間攪拌した後、セライトろ過し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルより結晶化して、1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン 2.39 g を得た。

融点: 133-136℃。

【0107】

参考例 7

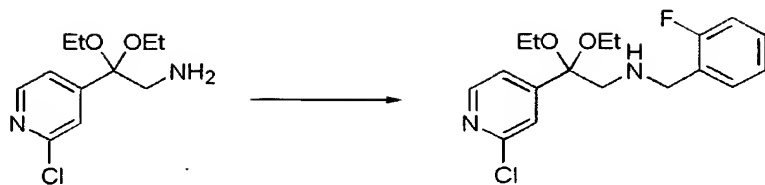


(1) 参考例 5(4)で得られた化合物 1.47 g のメタノール 150 ml 溶液に、室温下、オキソン 1.79 g の水 10 ml 溶液を滴下した。30 分後及び 2 時間後にオキソン 299 mg の水 2 ml 溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ過した後、濃縮し、重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮し、析出する結晶を酢酸エチル-エーテル (1:1) の混合溶媒でろ取して、1-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン 1.03 g を得た。融点: 208-211℃ (分解)。

(2) (1) で得られた化合物 930 mg を、前記参考例 6(1)と同様に処理することにより、1-(2-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メチルスルフィニルピリミジン-4-イル)-4-イミダゾリン-2-オン 541 mg を得た。

【0108】

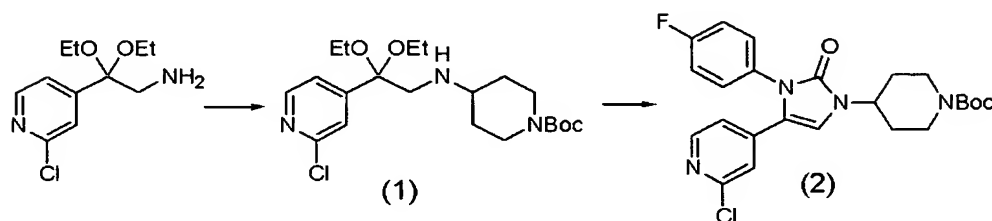
参考例 8



参考例 1 (4) で得られた化合物 1.0 g をメタノール 10 ml に溶かし、2-フルオロベンズアルデヒド 0.51 g を加え、室温にて 30 分間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム 155 mg を加え、さらに室温にて 1 時間攪拌した。減圧濃縮後、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）により精製し、標記化合物 1.45 g を油状物として得た。

【0109】

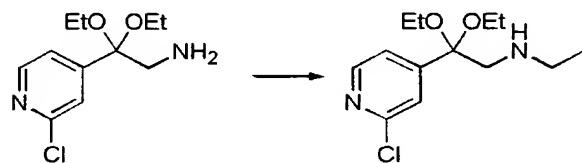
参考例 9



参考例 1 (4) で得られた化合物 5 g と対応原料化合物を参考例 8 と同様に処理することにより、化合物 (1) 8.47 g を得た。化合物 (1) 3 g を実施例 1 と同様に処理して環化し、続いて THF 20 ml に溶解し、Boc₂O 1.1 g を加えて室温にて 30 分間攪拌した後、減圧濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加えて濾取することにより、化合物 (2) 2.53 g を得た。

【0110】

参考例 10

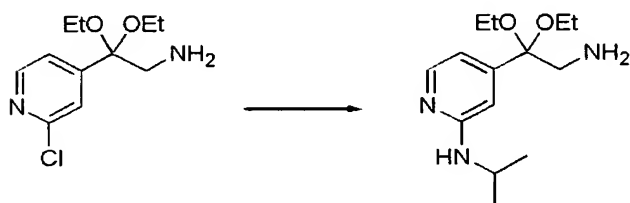


参考例 1 (4) で得られた化合物 3.8 g、ヨウ化エチル 1.7 ml、トリエチルアミン 3.0 ml の混合物を 50℃にて終夜攪拌した。2N NaOH 水溶

液中で中和した後クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）により精製し、標記化合物 1.9 g を油状物として得た。

【0111】

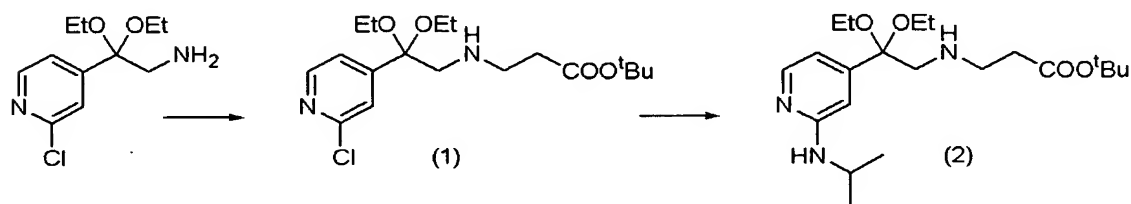
参考例 11



参考例 1（4）で得られた化合物 5.0 g、イソプロピルアミン 35 ml、酢酸パラジウム 458 mg、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル 1.28 g、ナトリウム t-ブトキシド 3.0 g をトルエン 75 ml に懸濁し、窒素気流下、70℃にて 8 時間加熱撹拌した。減圧濃縮後、残留物に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）により精製し、標記化合物 4.3 g を油状物として得た。

【0112】

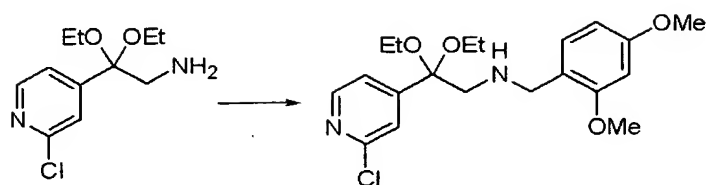
参考例 12



参考例 1（4）で得られた化合物 2.0 g、アクリル酸 t-ブチル 0.82 ml、THF 10 ml の混合物を加熱還流下、4 日間撹拌した。反応液を減圧濃縮することにより化合物（1）3.1 g を油状物として得た。次いで化合物（1）と対応原料化合物を実施例 4 と同様に処理することにより化合物（2）2.12 g を油状物として得た。

【0113】

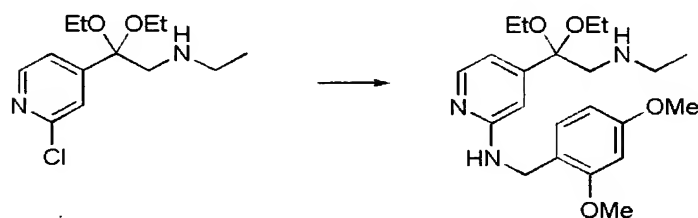
参考例 13



参考例 1 (4) で得られた化合物 5.0 g を参考例 8 と同様にして 2,4-ジメトキシベンズアルデヒドと反応させることにより、標記化合物 6.4 g を得た。

【0114】

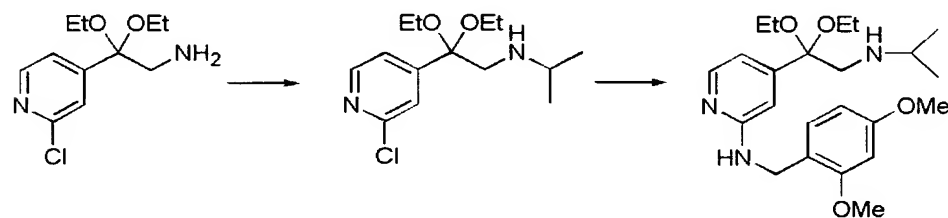
参考例 14



参考例 10 の化合物 1.39 g を参考例 11 と同様にして 2,4-ジメトキシベンジルアミンと反応させることで、標記化合物 1.58 g を得た。

【0115】

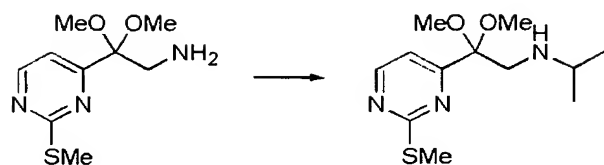
参考例 15



参考例 1 (4) の化合物 10.0 g を参考例 8 と同様にして対応原料化合物と反応させ、次いで参考例 11 と同様にして 2,4-ジメトキシベンジルアミンと反応させることで、標記化合物 9.75 g を得た。

【0116】

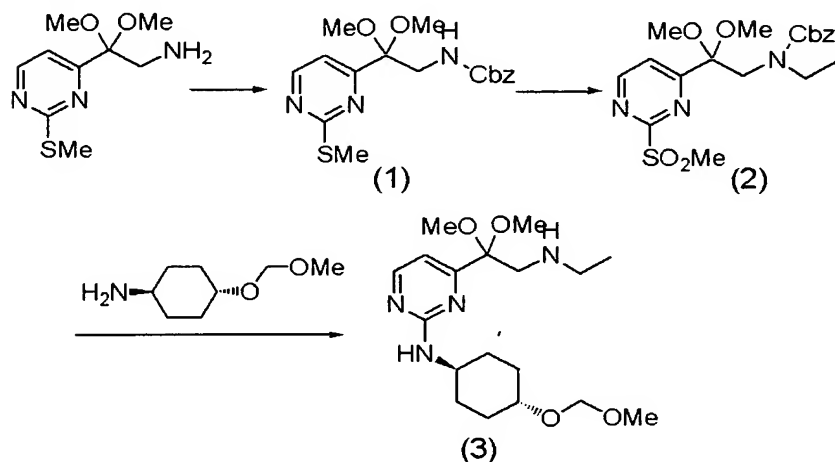
参考例 16



参考例 5 (3) の化合物 26.8 g と対応原料化合物を参考例 8 と同様に処理することにより標記化合物 30.8 g を得た。

【0117】

参考例 17



(1) 参考例 5 (3) の化合物 3.0 g を塩化メチレン 30 ml に溶解し、トリエチルアミン 3.65 ml を加え、氷冷下、ベンジルオキシカルボニルクロリド 3.35 g を滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物 (1) 2.23 g を無色結晶として得た。MS 364 ([M+H]⁺)

(2) 化合物 (1) 4.2 g を DMF 17 ml に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム 528 mg を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。再び反応液を氷冷し、ヨウ化エチル 1.39 ml を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をクロロホルム 50 ml に溶かし、室温にて m-クロロ過安息香酸 6.26 g を加え、同温にて 30 分間攪拌した。反応液に水酸化カルシウム 2.58 g を加えて攪拌後、不溶物をろ過で除去した。ろ液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物 (2) 4

・ 55 g を無色油状物として得た。MS 423 ($[M+H]^+$)

(3) 化合物 (2) 2.19 g をジオキサン 30 ml に溶かし、トランス-4-(メトキシメトキシ)シクロヘキシルアミン 1.65 g と N,N'-ジイソプロピルエチルアミン 1.08 ml を加え、100℃にて14時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、褐色油状物 2.0 g を得た。これをメタノール 40 ml に溶かし、10%パラジウム-炭素 1 g を加え、水素気圧下 (2.7 気圧)、2時間接触還元を行った。パラジウムをろ過で除去し、減圧濃縮後、残留物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 (3) 1.04 g を褐色油状物として得た。MS 369 ($[M+H]^+$)

【0118】

実験例 1: マウスでのリポ多糖類 (LPS) 刺激 TNF- α 産生抑制試験 (In vivo)

この試験は、実験的にマウスにおける LPS 刺激後の TNF- α 産生に対する本発明化合物の抑制効果を測定する方法である。

Balb/cAnNCrj マウス (6-8 週齢、メス、日本チャールズリバーより入手) に、0.5% メチルセルロースおよび 0.2% PEG-60 水添ヒマシ油 (HC060、日光ケミカルズ社より購入) にて溶解した試験化合物 (10 mg/kg, p.o.) を投与し、30 分間後に LPS (E. coli 0111:B4, Difco より入手、リン酸緩衝生理食塩液にて最終濃度 1 mg/kg に合わせ、0.4 ml/head, i.p.) を投与した。90 分後にマウスをジエチルエーテル麻酔下にて腹部静脈から採血した。採取した血液は 3000g で遠心後、血清を回収した。血清中の TNF- α は DuoSet mouse TNF- α ELISA kit (genzyme TECHNO) にて測定を行った。

以上の結果、表 64 の通り、本発明の下記実施例化合物は、TNF- α の産生を有意に抑制した。

【表 64】

実施例	TNF- α 抑制率
182	64%
202	57%
239	69%
296	52%
300	57%

【0119】

【発明の効果】

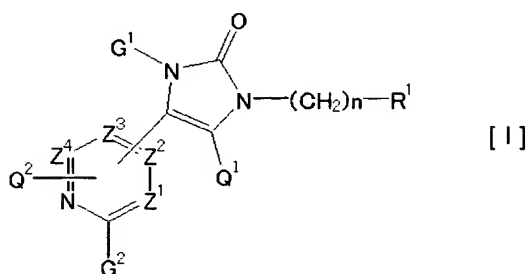
本発明の有効成分化合物は、優れた p38MAPキナーゼ阻害作用を有することから、p38MAPキナーゼが関与する疾患の予防または治療剤を提供することができる。

【書類名】 要約書

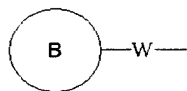
【要約】

【課題】 本発明は、4-イミダゾリン-2-オン化合物からなる p38MAP キナーゼ阻害剤を提供する。

【解決手段】 式 [I]



〔式中、G¹ は、ハロゲン原子もしくはアルコキシで置換されてもよいアルキル、または式：



（式中、環Bは、置換されてもよいベンゼン環等を、Wは単結合、または1もしくは2個のアルキルで置換されてもよいC₁～C₄アルキレンを表す。）で表される基を、Q¹およびQ²は水素、ハロゲンまたはアルキルを、nは0～4を、R¹は水素、アルキル、シクロアルキル、フェニル等を、Z¹、Z²、Z³およびZ⁴は、CH、Nを、G²は水素、-NR³R⁴、-OR⁵等を、R³～R⁵は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル等を表す。〕で示される化合物またはその塩からなる p38MAP キナーゼ阻害剤。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 1 6 0 7 6
受付番号	5 0 3 0 0 6 5 8 2 6 7
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 4 月 2 2 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成15年 4月21日
-------	-------------

次頁無

特願 2 0 0 3 - 1 1 6 0 7 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 2 9 5 6]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 9 月 2 0 日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番 1 0 号

氏 名 田辺製薬株式会社